

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES
FORMES CLINICO-GENETIQUES
DES MYODYSTROPHIES

(LA MYOPATHIE DE LANDOUZY-DÉJERINE,
A PROPOS D'UNE FAMILLE).

TRAVAIL FAIT A LA CLINIQUE NEURO-PSYCHIATRIQUE
ET D'HYGIÈNE MENTALE DU PROFESSEUR DECHAUME

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 11 Avril 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Magali MOLLIÈRE

Née le 26 Mai 1923, à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1962

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES
FORMES CLINICO-GENETIQUES
DES MYODYSTROPHIES

(LA MYOPATHIE DE LANDOUZY-DÉJERINE,
A PROPOS D'UNE FAMILLE).

TRAVAIL FAIT A LA CLINIQUE NEURO-PSYCHIATRIQUE
ET D'HYGIÈNE MENTALE DU PROFESSEUR DECHAUME

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 11 Avril 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Magali MOLLIÈRE

Née le 26 Mai 1923, à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1962

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire	M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
Doyen	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Assesseurs	M. M. LEVRAT et L. REVOL.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN.	Botanique et cryptogamie .	MM. NETIEN.
Clinique urologique	CIBERT.	Clinique chirurgicale C ..	BERTRAND.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Bey- ruth).	Chimie analytique pharma- ceutique	BADINAND.
Clinique neuro-psychiatri- que et hygiène mentale	DECHAUME.	Pharmacie chimique et Pharmacologie	DREVON
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire .	ROCHET	Médecine légale et déonto- logie	ROCHE.
Chimie organique et toxi- cologie	CHAMBON.	Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.
Clinique chirurgicale B .	WERTHEIMER	Clinique d'oto-rhino-laryn- gologie et d'audio-pho- nologie	MOUNIER- KUHN.
Clinique médicale B	PAUPERT- RAVAULT.	Clinique ophtalmologique .	PAUFIQUE.
Clinique et prophylaxie car- dio-vasculaires	FROMENT	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allerge- logie	THIERS.
Clinique médicale C	CROIZAT	Clinique de pneumo-phti- siologie	BRUN
Chimie biologique et médi- cale	ENSELME	Clinique traumatologique des membres	CREYSSEL J.
Clinique chirurgicale A ..	MALLET-GUY	Cancérologie	DARGENT.
Clinique chirurgie orthopé- dique et de chirurgie in- fantile	GUILLEMINET	Anatomie pathologique ...	GUICHARD.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL	Pathologie générale et ex- périmentale	GIRARD Paul.
Clinique gynécologique ...	POLLOSSON	Anatomie	LATARJET.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Pathologie chirurgicale ...	PEYCELON.
Médecine du travail	BOURRET.	Thérapeutique	GIRARD M.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Pathologie médicale	VACHON.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique stomatologique ..	DUCLOS	Histologie et embryolo- gie	KEHL.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	BERNHEIM.	Radiologie	PAPILLON.
Biologie médicale et phar- macodynamie	JOURDAN.	Clinique des maladies in- fectieuses	JEUNE.
		Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN.
		Bactériologie	MONNET.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Technologie pharmaceutique	DORCHE.
Physiologie	CIER J.-F.
Bactériologie	BERTOYE

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON.	Pharmacie chimique et pharmacologie	MM. CIER André.
Parasitologie	ROMAN.	Chimie organique et toxicologie	PERROT L.
Physiologie	CHATONNET.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Médecine		Anatomie		MM. BOUCHET A.
Anatomie pathologique ..	MM. FEROLDI.	Anatomie pathologique ..		TOMMASI M.
Chimie biologique et médicale	CREYSSSEL R.	Hygiène		RIFFAT G.
Anatomie	DUROUX E.	Pathologie expérimentale ..		JOUVET M.
Thérapeutique	BRETTE R.	Hématologie		FAVRE-GILLY
Histologie	DUMONT L.-P.	Pharmacie		
Hygiène	THIVOLET J.	Botanique et cryptogamie ..	MM. ODDOUX L.	
Parasitologie	GARIN J.-P.	Chimie analytique	MALLEIN R.	
Physique	MORET R.	Chimie biologique	GRAS Jean.	
		Physique	PEYRIN J.-O.	

AGREGES EN EXERCICE

Médecine générale	MM. GUINET P.	Dermatologie	MM. COLOMB D.
Médecine générale	PONT M.	Médecine légale	COLIN M.
Médecine générale	VIGNON G.	Médecine du travail	TOLOT Fr.
Médecine générale	REVOL L.	Neuro-psychiatrie	GUYOTAT J.
Médecine générale	PLAUCHU M.	Neuro-psychiatrie	SCHOTT B.
Médecine générale	TRAEGER J.	Obstétrique	DUMONT M.
Chirurgie générale	MARION P.	Ophthalmologie	BONAMOUR Georges
Chirurgie générale	MICHAUD P.		
Chirurgie générale	JAUBERT DE BEAUJEU M.	Urologie	DURAND L.
Chirurgie générale	SAUTOT J.	Médecine générale	GARDE A.
Chirurgie générale	GUILLEMIN Georges	Médecine générale	PERRIN A.
Obstétrique	BURTHIAULT René	Médecine générale	LARBRE Fr.
Oto-Rhino-Laryngologie ..	GIGNOUX M.	Médecine générale	MORNEX R.
Pédiatrie	FRANÇOIS R.	Médecine générale	NORMAND J.
Stomatologie	FREIDEL Ch.	Chirurgie générale	MARET G.
Médecine générale	DEVIC M.	Chirurgie générale	DESCOTES J.
Médecine générale	DESPIERRES Charles	Electro-radiologie	CHASSARD Jean-Louis
Chirurgie générale	DE MOURGUES Georges	Neuro-chirurgie	ALLEGRE G.
Chirurgie générale	FRANCILLON Jacques	Ophthalmologie	HUGONNIER René
Chirurgie générale	SAUBIER E.	Orthopédie	FAYSSSE R.
		Oto-Rhino-Laryngologie ..	GAILLARD J.
		Pneumo-phtisiologie	KALB J.-Cl.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. DECHAUME ; Assesseurs : MM. FRANÇOIS, GUYOTAT et SCHOTT.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553211_0011

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

Daniel MOLLIERE
Chirurgien des hôpitaux

DE MON PERE
le Docteur Antoine MOLLIERE

DE MA SŒUR
le Docteur Danielle MOLLIERE

A MA MERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DECHAUME

Professeur de Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail et de présider notre jury de thèse. Qu'il nous permette de lui dire ici toute notre reconnaissance pour sa bienveillance à notre égard et notre admiration pour ses hautes qualités médicales et humaines.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé FRANÇOIS

Nous sommes heureux de trouver ici l'occasion de le remercier pour l'accueil et l'enseignement que nous avons reçu de lui, lors de notre semestre à la Clinique Médicale Infantile.

Monsieur le Professeur Agrégé GUYOTAT

Nous le remercions vivement d'avoir bien voulu juger notre travail.

Monsieur le Professeur Agrégé SCHOTT

Nous devons beaucoup à son enseignement. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde et respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur ROBERT
Assistant en Médecine des Hôpitaux
Attaché de Recherche au C.N.R.S.

Qui nous a guidé, encouragé et aidé dans ce travail, fait au Centre de Génétique, et que nous n'aurions pu mener à bien sans lui. Qu'il soit remercié et croie à toute notre gratitude.

A Monsieur le Docteur BOULLIAT
Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Dont le concours nous a été si précieux pour les recherches électro-myographiques. Nous l'en remercions très vivement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

ET PLUS PARTICULIÈREMENT

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Qu'il nous soit permis, au début de ce travail, d'exprimer ici toute la gratitude que nous devons à tous les membres du service de la clinique neuropsychiatrique.

Nous savons bien de quel prix est l'accueil reçu, pour l'externe comme pour le stagiaire de diplôme. Se sentir à l'aise dans un service, n'est-ce pas la condition nécessaire pour y travailler avec fruit ! Recevoir un enseignement vivant, patient, cordial, n'est-ce pas le désir de tous ceux qui suivent un service et y participent ? Nous avons trouvé tout cela au pavillon P et en remercions vivement ceux qui nous ont aidés. Qu'ils sachent combien nous avons été heureux de faire ce travail ici.

La rareté relative, évolution, le pronostic, les incidences sociales particulières nous ont incités à étudier particulièrement la myopathie de Déjerine-Landouzy à partir d'une famille inventoriée le plus complètement que nous avons pu, ceci dans le cadre général du Centre de Génétique Médicale de la Faculté de Lyon, fonctionnant depuis février 1960.

Après avoir exposé la marche de la consultation neuro-génétique, nous rappellerons brièvement les aspects actuels de la question des dystrophies musculaires progressives aux multiples points de vue clinico-génétique, histopathologique, biologique et thérapeutique, en relatant les constatations faites à la clinique neuropsychiatrique ; puis nous présenterons l'observation de la famille étudiée.

AVANT-PROPOS

Les consultations de Neuro-Génétique

SOURCES, MOYENS DE RECHERCHE, BUTS

Le développement des Centres de Génétique Médicale est lié à des impératifs géographiques régionaux ou nationaux (l'Institut de Copenhague, d'Upsala, le Galton Laboratory de Londres en sont une preuve), mais répond parfois au souci d'associer le pronostic génétique au pronostic clinique dans les spécialités où les hérédopathies sont fréquentes. Ainsi, l'Institut de Genève est né dans les locaux d'une clinique ophtalmologique, le Centre de l'Hôpital des Enfants-malades s'est organisé à la faveur d'une pratique pédiatrique quotidienne. Depuis février 1960, le Centre de Génétique de la Faculté de Lyon s'efforce de coordonner les recherches en ce domaine à partir des services de clinique pédiatrique (Pr Bernheim), neuro-psychiatrique (Pr Dechaume), ophtalmologique (Pr Pau-fique) et obstétricale (Pr Pigeaud).

Le travail qui fait l'objet de notre thèse a été réalisé à la Consultation de Neuro-Génétique qui fonctionne depuis près d'un an dans le service du Pr Dechaume, à l'Hôpital Edouard-Herriot. Afin de préciser les conditions dans lesquelles ce travail s'est effectué, nous devons brièvement indiquer quels sont le recrutement, les moyens d'investigation techniques, et les buts de cette consultation externe.

— *Le recrutement* des malades est d'une part celui d'une consultation courante de neuro-psychiatrie et d'hygiène mentale : demande d'examens spécialisés de la part de médecins-traitants citadins ou ruraux, des chefs de service de Médecine, de Chirurgie ou de Spécialités relevant des Hospices Civils de Lyon, plus rarement de la part de Praticiens-Conseils de la

Sécurité Sociale ou de Médecine d'Administration. L'avis spécialisé porte alors principalement sur le diagnostic, le pronostic et le traitement de l'affection neurologique ou mentale en cause. D'autre part, le médecin-consultant voit son avis également sollicité sur le caractère héréditaire ou acquis d'une affection déterminée du système nerveux. Dans la première éventualité, une enquête généalogique complète et des investigations para-cliniques particulières seront aussitôt entreprises. Les observations familiales les plus fréquemment rencontrées au cours de ces consultations concernent des phacomatoses, des dysraphies au sens le plus large du terme, des encéphalopathies génotypiques, des hérédo-abiotrophies du système nerveux ou de l'appareil musculaire.

— *Les moyens d'investigation* cliniques ou para-cliniques dont dispose la Consultation de Neuro-Génétique sont ceux de la Clinique Neuro-Psychiatrique : radiologie courante et neuro-radiologie, électro-encéphalographie (D^r Courjon), électro-myographie (D^r Boulliat), histo-pathologie (D^r Tommasi), photographie.

Cependant, le développement récent des techniques propres à la Génétique Médicale oblige de telles consultations à solliciter la collaboration des laboratoires indispensables aux recherches de linkage et au dépistage des hétérozygotes phénotypiquement normaux (ou « porteurs sains ») dans le cas particulier des affections à transmission récessive. Nous avons donc le devoir agréable de remercier ici le D^r Jouvenceaux qui, au Centre de Transfusion Sanguine que dirige le P^r Agrégé Revol, a pratiqué chez nos malades et chez les membres de leur famille l'étude des différents systèmes de groupes sanguins, le D^r Manuel qui, au laboratoire de Chimie Biologique du P^r Agrégé Creyssel (Institut Pasteur) a déterminé les groupes sériques de nos sujets par électrophorèse en gel d'amidon, le D^r Vial (Institut Pasteur) et le D^r Ruitton (dans un laboratoire privé) qui ont pratiqué la recherche du taux de l'aldolase sérique de nos myopathes et des membres présumés sains de leur entourage. Sans leur aide amicale, ce travail n'aurait pu être mené à bien.

Les buts théoriques de telles consultations sont assez vastes et, dans les conditions actuelles de leur fonctionnement, il

est plus exact de parler des services « effectifs » qu'elles sont susceptibles de rendre. Résumons les en quelques phrases :

— *applications nosologiques et cliniques* : les analyses de pedigrees ont permis de scinder en affections différentes certains groupements considérés comme des entités relativement homogènes. Nous n'en donnerons qu'un exemple : les enquêtes de neuro-génétique effectuées en Suisse par Klein permettent de considérer définitivement comme affections différentes, la myotonie de Steinert et la maladie de Thomsen ; en effet, dans l'étude de 100 souches de la première et de 10 souches de la seconde affection, aucune intrication n'a jamais été relevée. Nous verrons plus loin comment la neuro-génétique aide également à séparer formellement les différents groupes de myopathies non myotoniques, cette fois ;

— *applications thérapeutiques* : nous ne ferons que rappeler les progrès permis par les études génétiques et biochimiques dans le traitement de la maladie de Wilson, de l'oligophrénie phényl-pyruvique, et dans la prévention de la dégradation mentale des galactosémiques ;

— *contributions à l'étude du recensement systématique* des maladies héréditaires nerveuses dans certaines contrées déterminées dont Lyon se trouve être le lieu géométrique (région Rhône-Alpes). De telles recherches sont aptes à dégager les notions de fréquence des différents gènes, des taux de mutation pour un gène pathologique donné, et de taux de consanguinité (encore très élevé dans certains cantons de l'Ardèche, de Savoie et de Hte-Savoie). Ces travaux sont à peine ébauchés. Poursuivis plusieurs années avec ténacité, ils apporteront sans doute dans les domaines médico-social, économique, voire ethnographique, des renseignements intéressants ;

— enfin, les consultations de neuro-génétique sont aptes à donner aux familles venues leur confier certains problèmes, *les conseils eugéniques* ou le *pronostic génétique* avec un niveau de probabilité variable, certes, mais assez proche de la vérité dans la majorité des cas.

CHAPITRE PREMIER

LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES PROGRESSIVES

Aspects actuels de la question

I. — LES ASPECTS CLINICO-GENETIQUES

1. Aspects cliniques

Les médecins français aiment à désigner les maladies du nom de l'anatomo-pathologiste ou du clinicien en ayant décrit le premier les symptômes ou les lésions. Cette habitude convient particulièrement à la description des dystrophies musculaires progressives et nul ne conteste, dans les ouvrages de langue française tout au moins, la paternité de Duchenne (1849), de Landouzy et Déjerine (1884), de Thomsen (1876) et de Steinert (1909) dans la description des entités nosologiques qui leur sont communément attribuées.

Un tel usage cependant crée parfois une confusion avec les classifications des auteurs étrangers, anglo-saxons en particulier ; surtout, l'existence de symptômes anormaux dans une forme donnée, les nuances intermédiaires qui relient parfois deux tableaux habituellement bien tranchés, sont une source permanente de malentendus. En particulier, les généticiens qui collationnent les observations de plusieurs auteurs en vue d'obtenir des séries nombreuses hésitent parfois à confier au statisticien des chiffres dont ils ont quelque raison de redouter le caractère disparate parce qu'insuffisamment étiqueté.

Un réel effort dans le sens d'une uniformisation des différentes opinions se dégage de l'étude des rapports de la Seconde Conférence Internationale de Génétique Humaine. (Rome, septembre 1961) : *la définition* de ce groupe d'affections est correctement posée : les dystrophies musculaires progressives sont des affections dégénératives primitives de la fibre musculaire, d'évolution lente, mais progressive et fatale, dont l'étiologie est inconnue, mais dont le caractère héréditaire est fréquemment retrouvé. *La classification* suivante paraît désormais admise par tous les auteurs :

-- Formes exceptionnelles et encore discutées sur lesquelles nous ne reviendrons pas :

- les myopathies distales (type Gowers) ;
- les myopathies oculaires ;
- la myopathie fibro-lipo-calcaire (Mattioli-Foggia).

— Formes habituellement rencontrées :

- les myopathies myotoniques (Steinert, Thomsen et paramyotonies) ;
- les myopathies non myotoniques :
 - forme précoce, généralisée, sévère de Duchenne ;
 - formes plus tardives, localisées moins graves :
 - facio-scapulo-humérale (Landouzy-Déjerine) ;
 - formes « des ceintures » (limb-girdle).

La simplification des formes jusqu'ici décrites est réelle : la forme dite de Leyden-Moebius est intégrée dans la myopathie type Duchenne. La forme d'Erb n'est qu'un aspect de la forme dite : « des ceintures ». Elles ont disparu de la terminologie en tant qu'entité clinique et évolutive.

LA MYOTONIE ATROPHIQUE ou maladie de Steinert.

C'est une myopathie distale, débutant de façon lente et progressive entre 15 et 40 ans. Le premier symptôme en est généralement une faiblesse des mains : le sujet a de la peine à manipuler les objets lourds. Il faut plusieurs années pour qu'apparaissent :

— d'une part le syndrome myotonique à la fois clinique, mécanique et électrique, caractéristique et que nous ne détaillerons pas ;

— d'autre part les atrophies qui prédominent à la face, réalisant le faciès « de tapir », au cou, et aux extrémités distales des membres.

Surtout, il existe chez tous ces malades un contexte dystrophique et endocrinien : troubles des phanères (calvitie en par-

ticulier), cataracte d'un type particulier, atrophie testiculaire avec stérilité, impuissance, l'atteinte cardiaque est fréquente. Les auteurs suisses insistent sur la fréquence d'un goître associé, d'une hyper-ostose frontale interne et d'une hypoplasie radiologique de la selle turcique.

L'évolution est très lente. Les atrophies finissent cependant par se généraliser et la mort en grabataire est fréquente.

LA MALADIE DE THOMSEN.

Elle se définit cliniquement par l'association d'une myotonie et d'une hypertrophie musculaire diffuse ou prédominant aux muscles des ceintures. Les muscles, à l'effort, deviennent très durs, « pierreux ». Certaines atteintes, par la gêne fonctionnelle qu'elles entraînent, réalisent des tableaux spectaculaires, minutieusement décrits dans la littérature.

La maladie n'est pas évolutive et représente une simple infirmité plus ou moins bien tolérée.

LES MYOPATHIES GÉNÉRALISÉES PRÉCOCES (type Duchenne).

Elle débute tôt par des troubles de la marche chez un enfant généralement âgé de moins de cinq ans, et de sexe masculin dans la grande majorité des cas. L'enfant se présente debout, en lordose exagérée, marche en se dandinant, tombe à la moindre poussée, ou se laisse brusquement choir pour s'asseoir. Il se relève avec l'aide de ses mains, d'abord en position genu-pectorale, puis à genoux, « grimpe » littéralement le long de ses chevilles, de ses jambes, de ses cuisses. Les amyotrophies qui prédominent aux ceintures, aux quadriceps, vont s'accompagner de pseudo-hypertrophies des fessiers, des mollets, des deltoïdes. L'atteinte est bilatérale et symétrique. Les muscles de la face sont souvent respectés.

Avant l'âge de 20 ans, l'enfant deviendra un grand infirme grabataire, incapable du moindre mouvement. Les muscles se rétractent et les membres se fixent en position vicieuse. Il est désormais à la merci des affections intercurrentes qui viendront mettre le terme à sa misérable existence.

LES MYOPATHIES LOCALISÉES D'APPARITION PLUS TARDIVE :

— *La forme de Landouzy-Déjerine* ou myopathie facio-scapulo-humérale est la plus typique de ce groupe, mais elle est relativement rare. C'est pourquoi, dans la deuxième partie de cette thèse, nous avons choisi de détailler la généalogie de la famille G... qui nous a paru particulièrement intéressante.

Les premiers symptômes apparaissent généralement à l'adolescence. Leur siège est habituellement la face, mais la maladie peut débiter par la ceinture scapulaire et, pendant quelques années, être prise pour une forme dite « des ceintures ». Or, l'atteinte de la ceinture pelvienne, si invalidante au cours d'une myopathie est exceptionnelle dans la forme de Landouzy-Déjerine. Un diagnostic exact a donc, on le conçoit, son importance.

A la période d'état, l'atteinte faciale entraîne l'existence d'un facies myopathique typique : effacement de la mimique, immobilité des joues, évernement des lèvres qui deviennent saillantes avec proéminence de la lèvre supérieure : la bouche s'évase, le rire devient transversal, le malade ne peut plus siffler, l'occlusion des paupières est incomplète. L'atteinte de l'épaule et de la racine du membre entraîne la position « décollée » de l'omoplate, basculée en bas et en avant : les muscles les plus touchés sont les pectoraux, le grand dentelé, le trapèze et le deltoïde ; ils sont atrophiés, la pseudo-hypertrophie étant rare dans cette forme. Les modifications du thorax, aplati d'avant en arrière, la taille de guêpe signent l'atteinte des muscles intercostaux et abdominaux. Dans le cas d'une atteinte de la ceinture pelvienne, la perte de force musculaire restera discrète. On peut noter enfin, au cours de l'évolution, une pseudo-hypertrophie des mollets.

Cette évolution est très lente, s'échelonnant sur des dizaines d'années. Les sujets atteints mènent généralement jusque vers 40 ans une vie sociale satisfaisante.

— *La forme « des ceintures »* (limb-girdle des auteurs anglo-saxons).

L'atteinte musculaire est d'évolution encore plus lente et reste très longtemps localisée ; elle peut se déclarer au cours de

l'adolescence, mais parfois beaucoup plus tard, au cours de l'âge mûr.

On peut distinguer selon le niveau de l'atteinte première :

- une forme scapulaire (Erb);
- une forme pelvienne (Raymond-Guillain).

La face reste toujours respectée, par définition. Cette classification des myopathies n'est cependant pas arbitraire, car, comme nous allons le voir maintenant, elle est conforme aux aspects génétiques de ce groupe d'affections, à tel point qu'on peut véritablement parler de formes clinico-génétiques des myopathies.

2. Aspects clinico-génétiques

Nous avons revu et comparé les statistiques les plus importantes publiées à ce jour : Minkowski et Sidler (1928), Davidenkov (1929), Pearson (1933), Kostakov (1937), Polachek (1941), Bell (1945), Hermann Levison (1951), Stephens et Tyler (1951), Lamy et de Grouchy (1953), Walton (1954-1956), Blyth et Pugh (1959), Klein (1959), et au récent congrès de Rome (1961), les séries de Morton et Chung, Milhorat, Welander.

Toutes les controverses ne sont pas closes ; mais s'il existe une hétérogénéité manifeste, tant clinique que génétique, dans ce groupe d'abiotrophies, il n'est plus impossible de dégager de leur étude un fil directeur pour des recherches systématiques à venir. Nous étudierons successivement les maladies héréditaires du muscle, à transmission dominante, à transmission liée au sexe, à transmission récessive non liée au sexe (autosomiques), enfin les cas apparemment sporadiques relativement nombreux (à tel point que le critère « familial » n'est absolument pas exigible pour porter le diagnostic de myopathie).

1. Les myopathies à transmission selon le mode dominant

Nous rappelons en quelques mots les critères de la dominance : transmission « verticale » de génération en génération,

l'un des parents du taré étant lui-même taré ; la moitié des enfants sont théoriquement touchés (si la « pénétrance » du gène est complète). Il n'y a pas d'élévation du taux de consanguinité chez les ascendants. Les sexes sont également atteints. Les sujets sains ont une descendance saine.

D'une façon générale, ce mode de transmission est celui des « dysplasies » héréditaires. L'embryogénèse est probablement perturbée et les malades sont des malformés « tissulaires », même lorsque cette malformation ne s'impose pas immédiatement à nos explorations cliniques ou para-cliniques actuellement possibles. Le taré est hétérozygote pour la tare et la présence d'un chromosome sain en « vis-à-vis » n'empêchera pas généralement la dysplasie de se développer.

Trois myopathies répondent indiscutablement aux critères de la dominance :

A) LA MALADIE DE STEINERT :

Le travail de Klein et de ses collaborateurs qui ont recensé tous les sujets vivants en Suisse frappés de cette tare (entre 1945 et 1959) est à lui seul des plus convaincants. Ils ont personnellement examiné 229 malades et procédé pour chacun d'entre eux à une étude généalogique complète.

La transmission en dominance est régulière, mais quelques caractères personnels de cette transmission doivent être soulignés :

— prédominance de l'atteinte des individus de sexe masculin, dans certaines séries ;

— manifestations homologues et homochrones pour une même génération ;

— aggravation avec antéposition (c'est-à-dire apparition des premiers signes de la maladie de façon plus précoce dans le temps) pour les générations ultérieures. Quant à l'aggravation avec les générations, elle répond souvent au schéma suivant : cataracte à la première génération, atteinte du cristallin, des muscles, des phanères, des glandes endocrines à la deuxième génération, et si l'impuissance des sujets n'a été que relative, à la troisième génération le même tableau avec, en plus,

des troubles psychiques (arriération, troubles du comportement);

— la fréquence de la tare en Suisse est de 1 individu pour 20.000 habitants ;

— le taux de mutation (Klein) serait d'environ $1,6 \times 10^{-5}$.

S'il s'agit véritablement d'une affection dysplasante, et si l'on s'interroge sur le dénominateur commun possible de l'atteinte des différents appareils en cause, on se trouve ramené à envisager un « primum movens », di-encéphalique (hypothèse déjà soutenue par Curschmann). L'association parfois rencontrée en clinique avec une dystrophie adiposo-génitale, des crises narcoleptiques, un diabète insipide, un goître, un syndrome de Cushing, un hypoplasie de la selle turcique, un syndrome de Morgagni-Morel, plaide encore en faveur de cette théorie.

B) LA MALADIE DE THOMSEN :

Elle est totalement indépendante de la précédente, contrairement à ce qu'en écrivait Rouquès. Nous en avons déjà rappelé la preuve, amenée par les constatations de Klein, de grande valeur significative. Le Docteur Thomsen décrivit en 1876 la maladie dont souffrait son fils, comme lui-même, et bien d'autres membres de sa famille. Actuellement, l'arbre généalogique de la famille Thomsen comprend 219 personnes, s'étageant sur 7 générations depuis 1742. Ce document (et d'autres études, celle des auteurs suisses en particulier) permet de classer la myotonie hypertrophique dans les affections héréditaires à caractère dominant.

Cette affection est plus rare que la précédente (13 Steinert pour un Thomsen en Suisse ; 3,5 Steinert pour un Thomsen au Danemark ; 4 Steinert pour un Thomsen dans la littérature mondiale collationnée par Julia Bell).

Les corrélations morbides pouvant évoquer un « pléiotropisme » du gène sont exceptionnellement notées. Il faut accueillir avec circonspection l'association avec un myxœdème, car l'on sait que la myotonie et l'hypertrophie musculaire sont des signes banaux au cours de l'évolution d'une insuffisance thyroïdienne. Cependant l'échec de l'opothérapie dans certains

de ces cas où l'association des deux affections était discutée doit laisser admettre la possibilité d'une corrélation (la coïncidence fortuite n'étant pas exclue). Quoi qu'il en soit, les rares protocoles biopsiques ou nécropsiques, qui tous notent une hypertrophie « vraie » des fibres (contrairement aux pseudo-hypertrophies de la maladie de Duchenne), évoquent fortement un processus dysplasique.

La pathologie comparée offre peut-être un terrain de recherche dans la curieuse affection héréditaire présentée par une race de chèvres du Tennessee : quand ils se nourrissent paisiblement, ces animaux peuvent sembler normaux ; mais que, pour une raison quelconque, ils viennent à tenter de courir, de bondir, de faire un mouvement brutal dans son déclenchement, rapide dans sa réalisation, leurs muscles deviennent le siège d'une sorte de spasme qui ralentit considérablement leur relâchement. Ils font saillie sous la peau des membres qui restent fixés en extension. Souvent l'animal tombe au sol. Au bout de quelques instants cette rigidité disparaît. Enfin, cette contraction myotonique qui complique la contraction volontaire peut être reproduite de façon mécanique, en percutant le muscle, ou même par une excitation électrique.

Les vétérinaires ont décrit encore deux autres affections génétiques comparables : un trouble myotonique chez les terriers écossais, et une hypertrophie vraie des muscles de la ceinture pelvienne chez le veau (Doppelender ou « veaux à croupe de poulain »).

C) LA MALADIE DE LANDOUZY-DEJERINE.

Son mode de transmission la rapproche des deux affections précédentes. Mais il s'agit là de leur seul point commun. Davidenkov (1929) en publia la première étude génétique importante : 25 familles avec 136 cas (68 hommes et 68 femmes) sans saut de génération. Cette série relativement nombreuse ne doit pas tromper sur la fréquence réelle de ce type de myopathie. 5 malades atteints seulement sur un total de 161 myopathes recensés en Suède par Sjövall (1936). 4 malades seulement sur les 125 myopathes de la thèse de W. de Grouchy (1953). Aussi le gigantesque pedigree élaboré par Tyler prend-il toute sa valeur : en 1951, cet auteur a pu examiner 240 des-

cendants vivants d'un ancêtre unique, mormon polygame émigré en Utah, dont la généalogie étendue sur 6 générations comprend 1.249 individus. Ce mormon d'origine anglaise avait émigré vers 1775 en Amérique du Nord. Sur les 240 sujets examinés, 159 étaient atteints d'une maladie de Landouzy-Déjérine.

Le recensement approximatif actuel des cas mondiaux, d'après Morton et Chung (1961), évoque une fréquence de 2 cas vivants pour un million de naissances. Le taux de mutation est faible : 5×10^{-7} . Ainsi, selon ces mêmes auteurs, le diagnostic de dystrophie facio-scapulo-humérale n'est presque jamais justifié si les parents du probant sont soigneusement examinés et qu'on les trouve normaux. L'équilibre génique de la tare est néanmoins sauvegardé par le fait que ces sujets ont une longévité, donc des facilités de procréation, relativement normales.

Les sexes sont atteints également par la tare. Ces familles, quoique rares, se prêtent facilement aux recherches de linkage par la possibilité d'examen de deux ou trois générations. Le pronostic génétique est simple. Ces différentes raisons nous ont donc incité à étudier le plus complètement possible l'observation de la famille G...

Si les modalités évolutives de la maladie peuvent différer d'une famille à l'autre, elles paraissent remarquablement constantes pour une famille donnée et cela quelle que soit la génération envisagée (contrairement au phénomène que nous avons noté à propos de la maladie de Steinert). Cette constance dans l'évolutivité de l'affection dans une famille évoque la possibilité de gènes allèles différents selon les généalogies.

2. Les myopathies à transmission récessive liée au sexe

Rappelons les critères de ce type de transmission : la tare est portée par le chromosome X dans sa portion qui n'est pas « contre-balancée » chez l'homme par suite de la brièveté du chromosome Y, alors que chez la femme (qui est XX), un gène pathologique porté par ce même locus, peut être masqué par le vis-à-vis sain. C'est tout le problème de la transmission de tares comme l'hémophilie, le daltonisme et du dépistage

des « conductrices » inapparentes. Ces dernières, en effet, communiqueront la tare à la moitié de leurs enfants : une fille sur deux sera comme elles-mêmes conductrices, l'autre saine ; un des garçons sur deux sera atteint de la maladie, l'autre étant sain.

LA MALADIE DE DUCHENNE.

C'est la seule myopathie qui se transmette selon ces critères du « sex-linked ». Mais, pour la première fois, nous allons retrouver une discordance dans l'opinion des différents auteurs :

— pour Morton et Chung (1961), Becker, Blyth et Pugh, la forme de Duchenne, au sens classique où nous l'avons définie, avec sa précocité d'apparition et sa gravité d'évolution, est toujours liée au sexe. C'est dire qu'on ne la rencontre que chez les garçons. Ces auteurs semblent même faire de ce phénomène particulier un des éléments fondamentaux du diagnostic positif. Cette attitude dogmatique consiste donc à envisager à l'origine de la dystrophie l'existence d'un gène unique porté par le chromosome X.

— pour Lamy et de Grouchy, Kloepper et Talley, la transmission se fait bien de la sorte, mais neuf fois sur dix seulement : Dans une famille sur dix, garçons et filles sont atteints selon un processus évoquant une transmission récessive non liée au sexe, c'est-à-dire récessive autosomique (le gène pathologique étant alors porté par l'un des 22 autosomes). Il n'existait aucune différence sémiologique ni évolutive entre la forme liée au sexe et la forme autosomique.

— pour Walton, il ne faut pas nier l'existence de cas féminins dans cette forme, mais chercher à les interpréter (on retrouve ici les mêmes discussions que pour l'explication du daltonisme ou de l'hémophilie chez la femme) : — une des malades de Walton souffrait en outre d'une dysgénésie gonadique du type Turner. On sait que la formule chromosomique hétérosexuelle de ces sujets est XO. Dans ce cas particulier, on comprend fort bien que la dystrophie musculaire ait pu se manifester.

— l'apparition d'une maladie de Duchenne chez une « vraie » femme XX est interprétée par cet auteur comme le résultat d'une union entre un gamète mâle mutant pour le gène et une conductrice pour le même gène. Les sujets de sexe féminin ainsi conçus seraient donc des homozygotes pour la tare.

La fréquence globale de ce type de myopathie est évaluée à 50 tarés vivants pour un million de naissances (Walton), à 280 pour un million de naissances (Morton), c'est-à-dire une fréquence bien supérieure à celle de la maladie de Landouzy-Déjerine.

Contrairement à ce qui se passe pour cette dernière affection, la fécondité moyenne des individus tarés est très réduite (de l'ordre de 0,01 de celle d'un individu normal). La perennité de la tare est donc assurée par un nombre important de mutations nouvelles. Le taux de mutation est en effet estimé voisin de $9,5 \times 10^{-5}$. Un tel chiffre représente par lui-même un record : c'est le plus élevé qui soit en génétique humaine. Ainsi le gène qui, lorsqu'il mute et devient anormal, entraîne l'apparition d'une maladie de Duchenne chez un garçon ou transforme une fille en conductrice, est le plus « labile », le plus sensible qu'il nous soit donné d'observer en pathologie héréditaire. La fréquence de cet accident explique également le pourcentage élevé des cas sporadiques de maladie de Duchenne, comme nous le verrons plus loin.

Dernier problème à aborder, comme chaque fois en matière d'hérédité récessive liée au sexe : celui du dépistage systématique des conductrices (mère et sœurs des individus malades). Là encore les avis diffèrent :

— pour Morton, 3 mères sur 21 conductrices certaines présentaient un taux d'aldolase sérique élevé.

— Walton relève des résultats contradictoires et ne parvient ni par le taux de l'aldolase, ni par celui des transaminases à qualifier de conductrices « certaines » des conductrices qui n'étaient que « possibles ».

3. Les myopathies à transmission récessive autosomique

Les critères de la récessivité autosomique sont les suivants : parents sains en apparence, mais hétérozygotes pour une tare inapparente dont ils sont les conducteurs : sur quatre enfants issus de leur union, deux sont comme leurs parents porteurs hétérozygotes apparemment sains, un est parfaitement sain, *un est taré parce que porteur homozygote* de la tare. Les descendants de ce taré, s'il épouse, un individu sain, seront tous porteurs hétérozygotes apparemment sains. Le taux de consanguinité est élevé.

Ainsi s'explique l'aspect « horizontal », en largeur, « par fratrie », des généalogies récessives autosomiques, en opposition avec l'aspect « vertical », « en hauteur », des transmissions dominantes.

Remarquons, sans qu'il s'agisse pour nous d'une prise de position dogmatique, que ce type de transmission évoque au premier chef l'hypothèse d'une maladie par erreur congénitale du métabolisme : la carence ou l'anomalie d'un mécanisme enzymatique n'apparaît pas dans les conditions normales chez l'hétérozygote, parce qu'elle est compensée par la production normale du gène adelphe non taré. Chez l'homozygote taré, le mécanisme enzymatique en cause n'est plus assuré : la « production » de l'enzyme tombe de 50 % chez l'hétérozygote à 0 % chez l'homozygote. Il est donc possible de supposer plus volontiers à l'origine des myopathies récessives un désordre enzymatique qu'une dysplasie tissulaire (contrairement au cas des myotonies ou de la dystrophie facio-scapulo-humérale). Les premières études concernant la souche Bar Harbor 129 (souris grises atteintes d'une dystrophie musculaire des muscles pelviens récessive autosomique) semblent confirmer cette façon de voir (Perkoff).

LA MYOPATHIE « DES CEINTURES »

Répond le plus souvent à ce type de transmission. Walton, au premier Congrès international de Génétique Humaine (Copenhague, 1956), a groupé 55 cas familiaux de cette forme émanant de 43 fratries de 41 familles. La consanguinité était

notée deux fois. Dans une seule famille, 2 malades avaient l'un de leurs parents malades. Walton pense que son conjoint était un porteur hétérozygote apparemment sain.

La fréquence approchée est de 12 individus tarés vivants par million de naissance. La fécondité des sujets est réduite à 25 %. Le taux de mutation serait voisin de $3,1 \times 10^{-5}$. Sur 1.000 individus pris au hasard, 16 seraient des porteurs hétérozygotes apparemment sains. A notre connaissance, aucune recherche systématique de ces derniers, par le biais des dosages enzymatiques, dans les familles touchées par la tare, n'a été publiée à ce jour dans cette forme.

4. Les myopathies sporadiques

Elles sont très rarement rencontrées sous la forme clinique qui, lorsqu'elle est familiale, se transmet en dominance (Steinert, Thomsen, Déjerine-Landouzy). On peut penser alors, si la famille (ascendants et descendants) a été complètement examinée sans résultat, à une mutation récente. L'erreur de diagnostic n'est guère possible, en effet, devant de tels tableaux.

Les cas sporadiques sont au contraire très fréquents dans les autres formes de myopathies :

— *Maladie de Duchenne* :

50 % de formes sporadiques pour Walton (1961)

33 % pour Morton et Chung (1961).

— *Myopathie des ceintures* :

32 cas isolés contre 55 cas familiaux dans la statistique de Walton.

Dans cette dernière forme, il était très intéressant d'étudier avec soin la descendance des malades : à ce jour, aucun des 110 descendants de myopathes « des ceintures » étudiés par Morton ne sont atteints cliniquement de myopathies. Cette constatation fondamentale permet de rejeter définitivement la possibilité, même exceptionnelle, d'une transmission dominante de cette forme clinique. Par contre, il n'est pas impossible que ces malades soient des tarés hétérozygotes (parmi les 16 pour

mille d'une population prise au hasard dont nous parlions plus haut), qui, pour une raison inconnue, voient leurs muscles dégénérer alors qu'ils auraient dû se comporter, durant toute leur existence, comme de simples « conducteurs » apparemment normaux.

3. Observations personnelles faites à la consultation de neuro-génétique

Nous avons vu, à la consultation de Neuro-génétique, à la fois des malades du service, hospitalisés actuellement ou reconvoqués, et des malades envoyés à cette consultation, soit des autres services des hôpitaux de Lyon, soit directement par leur médecin.

Dans le cadre des malades vus à cette consultation, les myopathes sont de beaucoup les plus nombreux puisque, à eux seuls, ils représentent le quart environ des sujets examinés pour hérédopathies neuro-psychiatriques.

Pour chacun d'eux, nous avons procédé à un examen clinique et para-clinique complet, surtout, nous avons recherché soigneusement les facteurs familiaux, étudiant la fratrie du propositus, celle de ses ascendants, ainsi que son éventuelle descendance. Nous avons pu nous renseigner sur un nombre de membres de chaque famille assez variable, mais pouvant aller jusqu'à plus de cent par famille. Souvent nous avons pu examiner plusieurs individus de la famille du propositus. Aucun mariage consanguin n'a été trouvé.

Chez ces malades, nous avons effectué, outre les examens cliniques et paracliniques rapportés plus loin, une recherche génétique. Nous avons établi des fiches de linkage (1), portant essentiellement sur les groupes sanguins, notamment les systèmes A B O Rhésus- M N Ss- P, sur les groupes sériques Hp concernant l'haptoglobine, sur les particularités morphologiques concernant les cheveux, les oreilles, l'iris, la pilosité digitale, le doigt le plus long, sur la vision des couleurs enfin.

(1) Notion qui sera définie ultérieurement.

Les 17 myopathies que nous avons observées, sur le plan génétique, sont les suivantes :

Affections dominantes

1° maladie de *Steinert*.

— Quatre malades (deux hommes et deux femmes), tous porteurs d'une cataracte typique. L'une des familles nous fournit un bel exemple d'aggravation avec les générations et d'antéposition (apparition de la cataracte à 36 ans chez notre malade, beaucoup plus tard chez son père et son grand-père où elle était isolée).

- L'un d'eux est un cas sporadique.
- Pour deux d'entre eux, on retrouve des « troubles de la marche » chez le père.
- Enfin le dernier a un frère et un cousin germain porteurs de la tare.

2° Aucune maladie de *Thomsen* n'a été observée.

3° Maladie de *Landouzy-Déjerine*.

— Seule la famille G..., étudiée plus loin, a été trouvée.

Affections récessives

1° Maladie de *Duchenne*.

Six enfants, de huit à treize ans.

— L'un d'eux a deux oncles maternels myopathes.

— Notre attention est attirée par deux points : d'abord sur ces six enfants la présence d'une fille manifestement atteinte, puis l'apparition, chez un garçon de trois ans, d'un syndrome myopathique après une poliomyélite antérieure aiguë.

2° Myopathie des « ceintures ».

— Un homme de quarante ans ayant une sœur myopathe.

— Trois femmes sans antécédents héréditaires, sauf le grand-père de l'une d'elles qui « marchait mal ».

- Ces formes tardives sont les plus difficiles à diagnostiquer. Trois malades se sont révélées comme non atteintes de myopathie alors que ce diagnostic avait été envisagé ; elles se sont, en effet, améliorées sous le traitement au cortancyl et même spontanément. Ce qui, conjointement aux examens anatomopathologiques, nous a permis de poser les diagnostics de pseudo-myopathie tardive de Névin et celui de polymyosite.

Enfin une forme un peu *atypique* :

- Myopathie distale localisée aux membres inférieurs avec participation faciale chez une femme sans antécédents héréditaires.

Cette recherche fut donc fructueuse, si on la compare à un ensemble de myopathes non interrogés systématiquement dans ce sens. Beaucoup de membres atteints ne sont en effet parents du propositus qu'au deuxième ou au troisième degré, ce qui explique l'ignorance où nous laissent les malades, si on ne les invite pas spécialement à faire une incursion plus complète dans leur généalogie.

I. — LES ASPECTS CLINICO-GENETIQUES

1. Aspects cliniques

Les médecins français aiment à désigner les maladies du nom de l'anatomo-pathologiste ou du clinicien en ayant décrit le premier les symptômes ou les lésions. Cette habitude convient particulièrement à la description des dystrophies musculaires progressives et nul ne conteste, dans les ouvrages de langue française tout au moins, la paternité de Duchenne (1819), de Landouzy et Déjerine (1884), de Thomsen (1876) et de Steinert (1909) dans la description des entités nosologiques qui leur sont communément attribuées.

Un tel usage cependant crée parfois une confusion avec les classifications des auteurs étrangers, anglo-saxons en particulier ; surtout, l'existence de symptômes anormaux dans une forme donnée, les nuances intermédiaires qui relient parfois deux tableaux habituellement bien tranchés, sont une source permanente de malentendus. En particulier, les généticiens qui collationnent les observations de plusieurs auteurs en vue d'obtenir des séries nombreuses hésitent parfois à confier au statisticien des chiffres dont ils ont quelque raison de redouter le caractère disparate parce qu'insuffisamment étiqueté.

Un réel effort dans le sens d'une uniformisation des différentes opinions se dégage de l'étude des rapports de la Seconde Conférence Internationale de Génétique Humaine. (Rome, septembre 1961) : *la définition* de ce groupe d'affections est correctement posée : les dystrophies musculaires progressives sont des affections dégénératives primitives de la fibre musculaire, d'évolution lente, mais progressive et fatale, dont l'étiologie est inconnue, mais dont le caractère héréditaire est fréquemment retrouvé. *La classification* suivante paraît désormais admise par tous les auteurs :

— Formes exceptionnelles et encore discutées sur lesquelles nous ne reviendrons pas :

- les myopathies distales (type Gowers) ;
- les myopathies oculaires ;
- la myopathie fibro-lipo-calcaire (Mattioli-Foggia).

— Formes habituellement rencontrées :

- les myopathies myotoniques (Steinert, Thomsen et paramyotonies) ;
- les myopathies non myotoniques :
 - forme précoce, généralisée, sévère de Duchenne ;
 - formes plus tardives, localisées moins graves :
 - facio-scapulo-humérale (Landouzy-Déjerine) ;
 - formes « des ceintures » (limb-girdle).

La simplification des formes jusqu'ici décrites est réelle : la forme dite de Leyden-Moebius est intégrée dans la myopathie type Duchenne. La forme d'Erb n'est qu'un aspect de la forme dite : « des ceintures ». Elles ont disparu de la terminologie en tant qu'entité clinique et évolutive.

LA MYOTONIE ATROPHIQUE ou maladie de Steinert.

C'est une myopathie distale, débutant de façon lente et progressive entre 15 et 40 ans. Le premier symptôme en est généralement une faiblesse des mains : le sujet a de la peine à manipuler les objets lourds. Il faut plusieurs années pour qu'apparaissent :

— d'une part le syndrome myotonique à la fois clinique, mécanique et électrique, caractéristique et que nous ne détaillerons pas ;

— d'autre part les atrophies qui prédominent à la face, réalisant le faciès « de tapir », au cou, et aux extrémités distales des membres.

Surtout, il existe chez tous ces malades un contexte dystrophique et endocrinien : troubles des phanères (calvitie en par-

2. La myopathie, maladie enzymatique ?

La plupart des auteurs s'accordent pour soupçonner dans certaines dystrophies musculaires une maladie enzymatique, enzymopénie ou dysenzymopathie complexe, portant certainement sur une altération fonctionnelle de certains systèmes enzymatiques, altération transmise héréditairement, mais de façon non toujours évidente.

Le muscle dystrophique se montre comme incapable de se procurer de l'énergie à partir des H de C, des lipides eux-mêmes et des protéides.

— Glycogénèse et glycogénolyse semblent perturbées.

Schapira et Dreyfus notent la fréquence des courbes d'hyperglycémie provoquée de type diabétique.

Garreto et Meldolesi, déjà en 1938, provoquaient une hyperglycémie après apport de glucose et d'insuline, comme si le muscle était incapable de capter le glucose.

Une injection d'adrénaline ne provoque pas d'hyperglycémie (Pollikan).

— Permington, étudiant le métabolisme des protéines au niveau du muscle dystrophique, émet l'hypothèse d'une dégradation excessive de celles-ci, alors que leur synthèse serait normale (Symposium de Londres 1961).

Toutes les fibres musculaires n'auraient pas le même équipement enzymatique, les unes (les plus petites) possèderaient des enzymes oxydatifs, les autres, des phosphorylases. On ne peut s'empêcher de rapprocher de cette hypothèse, la découverte simultanée par Mac Ardle, Schmid et Mahlet, Mommaerts et Pearson, d'une affection désormais rangée dans le groupe VI des glycogénoses. L'observation de Schmid est particulièrement curieuse ; un homme de 54 ans présente depuis l'âge de 35 ans un syndrome myopathique. Il ne peut accomplir un effort musculaire moyen, même de courte durée, alors qu'il est capable d'un effort musculaire moindre, sans fatigue, sans limitation de durée. Un exercice d'intensité moyenne détermine des crampes douloureuses et prolongées dans le territoire en jeu, avec nécrose tissulaire et myoglobininurie transitoire. Le taux de glycogène musculaire est 5 fois supérieur aux chiffres normaux.

L'activité phosphorylase du muscle est nulle.

Cette voie de recherche est intéressante. Mais on ne peut assimiler de tels malades à ceux que nous avons décrits comme « des dystrophies musculaires progressives ».

Le cas de Schmid paraît relever plutôt d'une *pseudo-myopathie*.

Richteil et ses collaborateurs en 1961, supposent que les fibres atteintes passeraient par une première phase de synthèse enzymatique accrue.

Ainsi, l'excès d'aldolase vient-il d'un excès de production tissulaire ? d'une insuffisance de substrat permettant son utilisation ?

— Citons les études sur les phosphatases acides et alcalines (White et Hess) sur une glycérophosphatase alcaline (Klarner Erbsloh) sur la phospho-iso-hexomérase (Dreyfus et Bruns) sur la Créatine-Kinase (Setsuro, Ebaski).

Etudes qui n'ont pas encore apporté de conclusions.

N'ont actuellement été mises au point que l'étude de :

— La lactico deshydrogénase (Schapira) transformant de façon réversible l'acide pyruvique en a lactique, des transaminases glutamino oxaloacétique (TGO) et glutamino pyruvique (TPG), enfin et surtout de l'aldolase, catalysant la scission du fructose 1-6 phosphate en deux trioses phosphates.

Le comportement de la lactico déshydrogénase étant sensiblement parallèle à celui de l'aldolase dans les myopathies nous n'en avons pas recherché les variations, non plus celles des Transaminases.

Celles-ci d'une part, évoluent, elles aussi dans le même sens que l'aldolase et, à peu près, parallèlement ; d'autre part elles sont moins spécifiques.

On sait qu'elles sont élevées dans le sérum des atteintes hépatiques, toxiques ou infectieuses, qu'elles montent rapidement dans les heures suivant un infarctus myocardique.

3. L'aldolase

a) *Généralités* : Enzyme mise en évidence pour la première fois en 1934, par Meyerhof et Lohmann, l'aldolase est

l'adolescence, mais parfois beaucoup plus tard, au cours de l'âge mûr.

On peut distinguer selon le niveau de l'atteinte première :

— une forme scapulaire (Erb);

— une forme pelvienne (Raymond-Guillain).

La face reste toujours respectée, par définition. Cette classification des myopathies n'est cependant pas arbitraire, car, comme nous allons le voir maintenant, elle est conforme aux aspects génétiques de ce groupe d'affections, à tel point qu'on peut véritablement parler de formes clinico-génétiques des myopathies.

2. Aspects clinico-génétiques

Nous avons revu et comparé les statistiques les plus importantes publiées à ce jour : Minkowski et Sidler (1928), Davidenkov (1929), Pearson (1933), Kostakov (1937), Polachek (1941), Bell (1945), Hermann Levison (1951), Stephens et Tyler (1951), Lamy et de Grouchy (1953), Walton (1954-1956), Blyth et Pugh (1959), Klein (1959), et au récent congrès de Rome (1961), les séries de Morton et Chung, Milhorat, Welander.

Toutes les controverses ne sont pas closes ; mais s'il existe une hétérogénéité manifeste, tant clinique que génétique, dans ce groupe d'abiotrophies, il n'est plus impossible de dégager de leur étude un fil directeur pour des recherches systématiques à venir. Nous étudierons successivement les maladies héréditaires du muscle, à transmission dominante, à transmission liée au sexe, à transmission récessive non liée au sexe (autosomiques), enfin les cas apparemment sporadiques relativement nombreux (à tel point que le critère « familial » n'est absolument pas exigible pour porter le diagnostic de myopathie).

1. Les myopathies à transmission selon le mode dominant

Nous rappelons en quelques mots les critères de la dominance : transmission « verticale » de génération en génération,

l'un des parents du taré étant lui-même taré ; la moitié des enfants sont théoriquement touchés (si la « pénétrance » du gène est complète). Il n'y a pas d'élévation du taux de consanguinité chez les ascendants. Les sexes sont également atteints. Les sujets sains ont une descendance saine.

D'une façon générale, ce mode de transmission est celui des « dysplasies » héréditaires. L'embryogénèse est probablement perturbée et les malades sont des malformés « tissulaires », même lorsque cette malformation ne s'impose pas immédiatement à nos explorations cliniques ou para-cliniques actuellement possibles. Le taré est hétérozygote pour la tare et la présence d'un chromosome sain en « vis-à-vis » n'empêchera pas généralement la dysplasie de se développer.

Trois myopathies répondent indiscutablement aux critères de la dominance :

A) LA MALADIE DE STEINERT :

Le travail de Klein et de ses collaborateurs qui ont recensé tous les sujets vivants en Suisse frappés de cette tare (entre 1945 et 1959) est à lui seul des plus convainquants. Ils ont personnellement examiné 229 malades et procédé pour chacun d'entre eux à une étude généalogique complète.

La transmission en dominance est régulière, mais quelques caractères personnels de cette transmission doivent être soulignés :

- prédominance de l'atteinte des individus de sexe masculin, dans certaines séries ;

- manifestations homologues et homochrones pour une même génération ;

- aggravation avec antéposition (c'est-à-dire apparition des premiers signes de la maladie de façon plus précoce dans le temps) pour les générations ultérieures. Quant à l'aggravation avec les générations, elle répond souvent au schéma suivant : cataracte à la première génération, atteinte du cristallin, des muscles, des phanères, des glandes endocrines à la deuxième génération, et si l'impuissance des sujets n'a été que relative, à la troisième génération le même tableau avec, en plus,

1 unité Bruns correspond à la quantité d'enzyme contenue dans 1 ml de sérum qui scinde en 1 heure à 37° 1 micro litre de FDP.

— Taux normal :

Adulte 3 à 8 unités Bruns

Enfants 5 à 12 unités Bruns

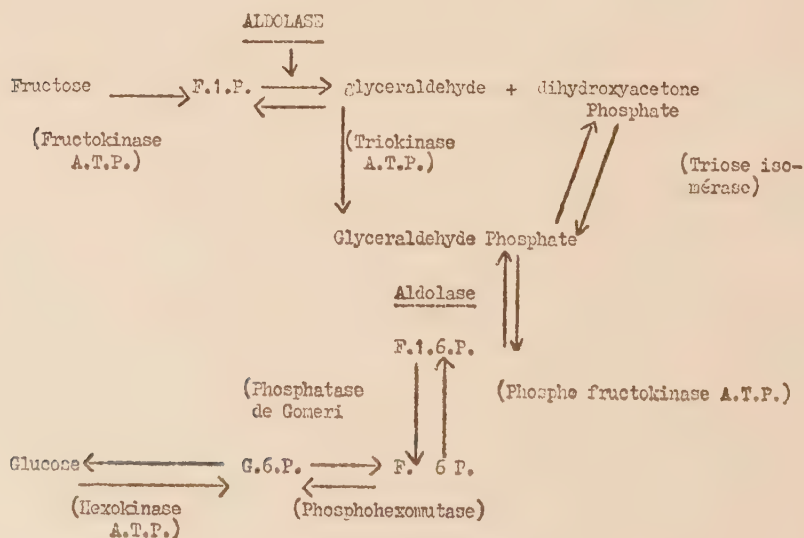
On remarquera que Unité Bruns et Unité Sibley sont pratiquement équivalentes.

La sûreté, la facilité de travail, une bonne spécificité et une sensibilité suffisante pour le diagnostic clinique, font de cette méthode un mode de dosage d'utilisation pratique, c'est celle utilisée à l'Institut Pasteur de Lyon. C'est aussi celle que nous avons utilisée pour nos dosages, grâce à l'obligeance du Docteur Vial (Institut Pasteur) et du Docteur Ruitton.

c) *Lieu d'action - hétérogénéité.*

Cette aldolase se trouve dans tous les tissus mais plus spécialement dans le foie, le rein, le grêle, dans les éléments figurés du sang et notamment dans les globules rouges où sa concentration est très élevée. Le rapport érythroplasmatique de l'aldolase étant de 92,5 chez l'homme normal. Enfin et surtout elle se trouve dans les muscles.

L'aldolase dans le cycle de transformation du Fructose en glucose dans le foie agit en deux points en scindant le F.1.P. et le F.1.6.P.



— C'est à Leuthardt et Wolf et surtout à Schapira que reviennent les mérites de la découverte de l'hétérogénéité de l'Aldolase.

Ces auteurs, comparant les vitesses de scission du F.1.6.P. et du F.1.P. en présence d'aldolase sérique d'origine hépatique d'une part, et musculaire d'autre part, concluent à l'existence de deux aldolases.

L'aldolase musculaire agissant sur le F.1.6.P. qu'elle scinde trente fois plus vite que la F.1.P. ainsi que l'aldolase érythrocytaire du même type.

L'aldolase hépatique scinde également le F.1.P. et le F.1.6.P. et la même vitesse.

Dans l'hyperaldolasémie des hépatites toxiques ou infectieuses, la scission des deux Fructoses est sensiblement la même, tandis que, l'hyperaldolasémie des myopathies, provoque la scission du F.1.6.P. à une vitesse augmentée considérablement, celle du F.1.P. restant inchangée.

On voit l'intérêt de cette découverte dans l'étude enzymatique des myopathies. Citons au passage les travaux actuels de Madame Schapira sur le cancer primitif du foie. Les cellules cancéreuses sécrétant une aldolase du type musculaire, on voit l'intérêt diagnostique entre atteinte cancéreuse et hépatique.

d) L'aldolase sérique subit des *variations physiologiques*, c'est ainsi qu'il est prouvé qu'elle est cinq fois plus élevée chez les nouveaux-nés que chez les adultes (Stave), se stabilisant vers l'âge de 16 ans (Aranson, Volk) (Dubief). Elle est plus élevée chez l'homme que chez la femme ; variant avec les saisons, étant plus haute en hiver. (Nous-mêmes, n'avons pu constater de variations saisonnières). Ces variations ont été constatées dans le même sens chez les sujets normaux et myopathes.

Démos dans ses statistiques trouve une nette différence entre les garçons et les filles. Mais cette différence n'a pas été retrouvée par tous les auteurs.

Nous-mêmes, n'avons pu la noter sur le petit nombre de malades chez qui nous avons dosé l'aldolase.

Elle évolue enfin suivant la gravité, il est important de noter que c'est surtout au début et même dans les formes infra-

cendants vivants d'un ancêtre unique, mormon polygame émigré en Utah, dont la généalogie étendue sur 6 générations comprend 1.249 individus. Ce mormon d'origine anglaise avait émigré vers 1775 en Amérique du Nord. Sur les 240 sujets examinés, 159 étaient atteints d'une maladie de Landouzy-Déjérine.

Le recensement approximatif actuel des cas mondiaux, d'après Morton et Chung (1961), évoque une fréquence de 2 cas vivants pour un million de naissances. Le taux de mutation est faible : 5×10^{-7} . Ainsi, selon ces mêmes auteurs, le diagnostic de dystrophie facio-scapulo-humérale n'est presque jamais justifié si les parents du probant sont soigneusement examinés et qu'on les trouve normaux. L'équilibre génique de la tare est néanmoins sauvegardé par le fait que ces sujets ont une longévité, donc des facilités de procréation, relativement normales.

Les sexes sont atteints également par la tare. Ces familles, quoique rares, se prêtent facilement aux recherches de linkage par la possibilité d'examen de deux ou trois générations. Le pronostic génétique est simple. Ces différentes raisons nous ont donc incité à étudier le plus complètement possible l'observation de la famille G...

Si les modalités évolutives de la maladie peuvent différer d'une famille à l'autre, elles paraissent remarquablement constantes pour une famille donnée et cela quelle que soit la génération envisagée (contrairement au phénomène que nous avons noté à propos de la maladie de Steinert). Cette constance dans l'évolutivité de l'affection dans une famille évoque la possibilité de gènes allèles différents selon les généalogies.

2. Les myopathies à transmission récessive liée au sexe

Rappelons les critères de ce type de transmission : la tare est portée par le chromosome X dans sa portion qui n'est pas « contre-balancée » chez l'homme par suite de la brièveté du chromosome Y, alors que chez la femme (qui est XX), un gène pathologique porté par ce même locus, peut être masqué par le vis-à-vis sain. C'est tout le problème de la transmission de tares comme l'hémophilie, le daltonisme et du dépistage

des « conductrices » inapparentes. Ces dernières, en effet, communiqueront la tare à la moitié de leurs enfants : une fille sur deux sera comme elles-mêmes conductrices, l'autre saine ; un des garçons sur deux sera atteint de la maladie, l'autre étant sain.

LA MALADIE DE DUCHENNE.

C'est la seule myopathie qui se transmette selon ces critères du « sex-linked ». Mais, pour la première fois, nous allons retrouver une discordance dans l'opinion des différents auteurs :

— pour Morton et Chung (1961), Becker, Blyth et Pugh, la forme de Duchenne, au sens classique où nous l'avons définie, avec sa précocité d'apparition et sa gravité d'évolution, est toujours liée au sexe. C'est dire qu'on ne la rencontre que chez les garçons. Ces auteurs semblent même faire de ce phénomène particulier un des éléments fondamentaux du diagnostic positif. Cette attitude dogmatique consiste donc à envisager à l'origine de la dystrophie l'existence d'un gène unique porté par le chromosome X.

— pour Lamy et de Grouchy, Kloepper et Talley, la transmission se fait bien de la sorte, mais neuf fois sur dix seulement : Dans une famille sur dix, garçons et filles sont atteints selon un processus évoquant une transmission récessive non liée au sexe, c'est-à-dire récessive autosomique (le gène pathologique étant alors porté par l'un des 22 autosomes). Il n'existait aucune différence sémiologique ni évolutive entre la forme liée au sexe et la forme autosomique.

— pour Walton, il ne faut pas nier l'existence de cas féminins dans cette forme, mais chercher à les interpréter (on retrouve ici les mêmes discussions que pour l'explication du daltonisme ou de l'hémophilie chez la femme) : — une des malades de Walton souffrait en outre d'une dysgénésie gonadique du type Turner. On sait que la formule chromosomique hétérosexuelle de ces sujets est XO. Dans ce cas particulier, on comprend fort bien que la dystrophie musculaire ait pu se manifester.

lésion centrale, ou bien une atrophie consécutive à un jeûne prolongé ne donne qu'une hyperaldolasémie transitoire. (Schapira, Pearson, Aranson, Volk).

— L'influence des hormones sur l'aldolase circulante a fait l'objet d'études aboutissant à des résultats contradictoires et différents in vivo et in vitro. Mme Schapira conclue à l'action aldolasémique des corticoïdes, sans doute par action hydrominérale de rétention hydrique.

Une I.V. de sérum salé hypertonique fait augmenter l'aldolasémie par modification de la pression osmotique.

— On peut penser que ce passage de l'Aldolase du muscle dans le sérum se fait par perméabilité passive due à l'altération de la membrane des cellules nécrosées.

Mais il peut se faire aussi par perméabilité active venant d'un processus métabolique, nécessitant un apport d'énergie.

— On sait que l'anoxie, la présence de N augmentent l'afflux de l'aldolase dans le sang, ainsi que l'augmentation du K, sans doute par dépolarisation de la membrane. Cette polarisation, maintenant en temps normal, l'inégalité de concentration extra- et intra-cellulaire du K.

— Parder et Téorell émettent l'opinion d'une origine érythrocytaire par « Hémolyse reversible ».

Demos, dans sa thèse, insiste sur la fréquence, chez les myopathes, des troubles vasomoteurs et met sur le compte d'un spasme permanent une anaérobiose anormale du muscle, qui, de ce fait, est le lieu de viciations métaboliques ce qui entraîne la dégénérescence de la fibre.

Cet auteur a mis en évidence, par artériographie, l'existence de troubles circulatoires chez le myopathe. Ils consistent au niveau des muscles malades, dans l'absence d'imprégnation capillaire visible, dans un spasme des artérioles et dans un retard au retour veineux profond.

L'étude de la circulation de bras à bras par fluoresceïne montre qu'il existe un ralentissement du temps de circulation en l'absence de lésion clinique des muscles. Lorsque les muscles sont cliniquement atteints, on observe des temps normaux puis des accélérations nettes chez les malades très évolués.

Il est difficile, vu le manque de recul, de présager de la valeur de cette découverte.

Il cite à l'appui de sa thèse, des améliorations obtenues sur la force et la contraction musculaire, après sympatectomies périartérielles.

Cette hypothèse ne semble pas avoir aujourd'hui beaucoup d'adeptes et les essais de guérison par sympatectomie péri-artérielle, n'ont guère été renouvelés à notre connaissance.

h) Le *mécanisme d'élimination* de l'aldolase garde aussi ses mystères. Une injection intra-veineuse d'aldolase cristallisée donne une courbe ascendante d'aldolasémie qui disparaît en 24 heures. Le rein n'est pas le seul responsable de cette élimination puisque après néphrectomie la courbe d'abord haute se normalise

Le S.R.E. est-il en cause ? Il semble que non puisque le blocage par une I.V. d'encre de chine n'apporte pas de modification (Sibley Lehninger).

Conclusion.

— Les problèmes biochimiques, sont, on le voit, bien loin d'être résolus. D'autant plus que, les malades sont en général, vus à un stade suffisamment avancé pour qu'ils aient eu le temps d'adapter leurs propres réactions métaboliques aux déficits primaires.

C'est pourquoi, nous semble si intéressante et nécessaire l'étude des phénomènes enzymatiques au stade infraclinique, ce qui permettrait sans doute plus facilement d'en retrouver le mécanisme, si intéressants aussi les dosages successifs, véritables biopsies humorales, permettant de suivre l'évolution enzymatique au cours d'une même maladie et en cours de traitement.

4. Résultats des dosages effectués à la clinique neuro-psychiatrique

— Sur les dosages faits à la clinique, en dehors de ceux de la famille G..., nous avons obtenu les résultats suivants :

Un dosage sur 12 fut normal, c'est celui étonnant d'une jeune fille de 18 ans, atteinte de façon sûre de dystrophie musculaire progressive du type Duchenne, dont le taux d'aldolase est de 9 U.B.

notée deux fois. Dans une seule famille, 2 malades avaient l'un de leurs parents malades. Walton pense que son conjoint était un porteur hétérozygote apparemment sain.

La fréquence approchée est de 12 individus tarés vivants par million de naissance. La fécondité des sujets est réduite à 25 %. Le taux de mutation serait voisin de $3,1 \times 10^{-5}$. Sur 1.000 individus pris au hasard, 16 seraient des porteurs hétérozygotes apparemment sains. A notre connaissance, aucune recherche systématique de ces derniers, par le biais des dosages enzymatiques, dans les familles touchées par la tare, n'a été publiée à ce jour dans cette forme.

4. Les myopathies sporadiques

Elles sont très rarement rencontrées sous la forme clinique qui, lorsqu'elle est familiale, se transmet en dominance (Steinert, Thomsen, Déjerine-Landouzy). On peut penser alors, si la famille (ascendants et descendants) a été complètement examinée sans résultat, à une mutation récente. L'erreur de diagnostic n'est guère possible, en effet, devant de tels tableaux.

Les cas sporadiques sont au contraire très fréquents dans les autres formes de myopathies :

— *Maladie de Duchenne* :

50 % de formes sporadiques pour Walton (1961)

33 % pour Morton et Chung (1961).

— *Myopathie des ceintures* :

32 cas isolés contre 55 cas familiaux dans la statistique de Walton.

Dans cette dernière forme, il était très intéressant d'étudier avec soin la descendance des malades : à ce jour, aucun des 110 descendants de myopathes « des ceintures » étudiés par Morton ne sont atteints cliniquement de myopathies. Cette constatation fondamentale permet de rejeter définitivement la possibilité, même exceptionnelle, d'une transmission dominante de cette forme clinique. Par contre, il n'est pas impossible que ces malades soient des tarés hétérozygotes (parmi les 16 pour

mille d'une population prise au hasard dont nous parlions plus haut), qui, pour une raison inconnue, voient leurs muscles dégénérer alors qu'ils auraient dû se comporter, durant toute leur existence, comme de simples « conducteurs » apparemment normaux.

3. Observations personnelles faites à la consultation de neuro-génétique

Nous avons vu, à la consultation de Neuro-génétique, à la fois des malades du service, hospitalisés actuellement ou reconvoqués, et des malades envoyés à cette consultation, soit des autres services des hôpitaux de Lyon, soit directement par leur médecin.

Dans le cadre des malades vus à cette consultation, les myopathes sont de beaucoup les plus nombreux puisque, à eux seuls, ils représentent le quart environ des sujets examinés pour hérédopathies neuro-psychiatriques.

Pour chacun d'eux, nous avons procédé à un examen clinique et para-clinique complet, surtout, nous avons recherché soigneusement les facteurs familiaux, étudiant la fratrie du *propositus*, celle de ses ascendants, ainsi que son éventuelle descendance. Nous avons pu nous renseigner sur un nombre de membres de chaque famille assez variable, mais pouvant aller jusqu'à plus de cent par famille. Souvent nous avons pu examiner plusieurs individus de la famille du *propositus*. Aucun mariage consanguin n'a été trouvé.

Chez ces malades, nous avons effectué, outre les examens cliniques et paracliniques rapportés plus loin, une recherche génétique. Nous avons établi des fiches de *linkage* (1), portant essentiellement sur les groupes sanguins, notamment les systèmes ABO — Rhésus — MN Ss — P, sur les groupes sériques Hp concernant l'haptoglobine, sur les particularités morphologiques concernant les cheveux, les oreilles, l'iris, la pilosité digitale, le doigt le plus long, sur la vision des couleurs enfin.

(1) Notion qui sera définie ultérieurement.

— Lors de la graduation de l'effort, le tracé riche, dès le départ, passe vite au type intermédiaire et il est difficile d'obtenir l'activité d'unités motrices isolées. Dès qu'on oppose une résistance au mouvement, le tracé paraît se simplifier et le plus souvent on obtient un tracé d'oscillations crénelés, avec des pointes brèves en surimpression et de faible amplitude (Isch).

Enfin l'abondance des potentiels polyphasiques donne le plus souvent au tracé un aspect déchiqueté.

Dans les muscles très atrophiés on peut obtenir un tracé simple de grande fréquence, mais contrairement à ce qu'on voit dans les atrophies neurogènes, la durée des potentiels est très brève.

Notons l'aspect spécial des myopathies myotoniques.

Sur un tracé de type myogène peuvent se greffer des potentiels rapides, pulsant en rafales à des fréquences élevées, réalisant des averses myotoniques, donnant au haut parleur un bruit caractéristique d'auto de course en accélération.

Elles se produisent aussi à la moindre mobilisation de l'aiguille dans le muscle, et à la contraction comme à la décontraction. Cette réaction myotonique est vraisemblablement due à un excès d'acétylcholine ; excès de production, retard à la destruction, ou hypersensibilité de la fibre malade.

— Cet électromyogramme permet le diagnostic différentiel avec les atrophies neurogènes.

En effet le tracé est tout à fait dissemblable.

D'abord au repos, il existe des potentiels de fibrillations. Dans la contraction volontaire maximale on obtient dans les atrophies neurogènes : soit un tracé simple à grande fréquence, soit un tracé intermédiaire où il est possible de suivre des fréquences élevées.

La forme des potentiels varie, simple, bi ou triphasique dans les atteintes récentes, pouvant atteindre de grandes amplitudes dans les atteintes chroniques de la corne antérieure et réaliser les « oscillations uniques » de Buchtal. Ils sont parfois polyphasiques et l'on distingue avec Buchtal et Pinelli, des potentiels d'action groupés dans les atteintes des cornes antérieures et des potentiels polyphasiques à pointes brèves, dans les lésions nerveuses périphériques, qu'on rencontre surtout en période de régénération. Ils sont dits alors potentiels de réinnervation.

Toutes ces caractéristiques permettent de différencier une atteinte myogène d'une atteinte neurogène : PAA avec fibrillations, potentiels simples, d'amplitude élevée à grande fréquence au stade de séquelles ; Werdnig Hoffmann avec potentiels de fasciculation au repos, phénomène augmenté dans le raccourcissement passif du muscle, inhibé par l'étirement passif donnant un tracé neurogène à la contraction ; Charcot Marie, avec peu de fibrillation au repos, mais potentiels rares, amples et de longue durée.

Les processus métaboliques posent peu de problèmes dans le diagnostic différentiel. Seule la paralysie périodique familiale dont les études E.M.G. sont rares (Grémy, Beccuau Thiebaut, Isch) montre un tracé de type myogène, ce qui tend à prouver que l'abaissement du taux de K joue bien au niveau de la fibre musculaire elle-même. Notons que là, le diagnostic clinique se pose peu, le début, les symptômes, l'évolution rapide, la répétition des accès, n'évoquant en rien une myopathie.

Reste le problème le plus difficile, celui des dermatomyosites. La clinique hésite souvent et c'est fréquemment à l'électromyogramme qu'on va demander, s'appuyant sur la thérapeutique, de trancher le problème.

Là, les tracés sont très polymorphes avec des potentiels brefs, coexistant avec des potentiels plus longs et déchiquetés. Et c'est l'amélioration des tracés successifs, sous traitement cortisonique, qui permettra le diagnostic de façon certaine.

b) Résultats des tracés effectués au laboratoire d'électromyographie

Nous avons repris les fiches de tous les malades vus par le Docteur Boulliat à son laboratoire d'électromyographie, à la clinique neuro-psychiatrique depuis 1957.

Il s'agit aussi bien de malades du service que de ceux d'autres services des Hôpitaux lyonnais et même de malades personnels envoyés directement par leur médecin. Ce qui explique le nombre important de ces fiches d'une part, et d'autre part le fait que nous n'ayons pu suivre ces malades de façon systématique tant au point de vue clinique que génétique et biologique.

Nous avons trouvé 125 fiches d'individus envoyés avec le

diagnostic clinique de myopathie soit certain, soit hypothétique.

TRACES DE MYOTONIE.

Sur ces 125 tracés mettons à part les myotonies au nombre de 17.

14 maladies de Steinert :

— 4 femmes, toutes quatre présentant une atteinte clinique certaine. Trois d'entre elles sont porteuses de cataracte, deux d'entre elles ont une biopsie significative.

— 10 hommes, dont trois présentent une cataracte, et pour l'un d'eux le diagnostic clinique n'étant pas certain, c'est l'électromyogramme qui permit d'affirmer l'affection.

3 Myotonies de type Thomsen, là, le tracé confirma la clinique deux fois.

En somme :

15 tracés confirmèrent l'affection,

1 tracé l'affirma,

1 tracé enfin n'apporta pas de certitude.

TRACES NON MYOTONIQUES.

Les 108 autres malades peuvent se répartir ainsi :

— 58 enfants de 2 ans et demi à 16 ans,

— 50 adultes.

Parmi les *enfants* on observe une grosse majorité de garçons : 45 pour 13 filles.

Sur ces 58 enfants :

— 42 eurent un électromyogramme affirmant le diagnostic de myopathie, dont 4 n'étaient que soupçonnés par la clinique

— 8 tracés ne présentèrent pas d'anomalies.

7 fois ne pouvant aider un diagnostic clinique hésitant,

1 fois chez un enfant cliniquement et histologiquement myopathe certain.

— 6 tracés sont plutôt en faveur de myopathie, c'est-à-dire présentant une anomalie isolée, amplitude un peu trop basse, tracés un peu trop riches... sans apporter de certitude ; correspondant à :

2 malades cliniquement certains,

4 malades soupçonnés de myopathie.

-- 2 tracés neurogènes enfin, tranchèrent, la question non résolue par la clinique.

En somme :

— 40 tracés corroborèrent la clinique,

— 4 tracés ajoutèrent leur présomptions à celles de la clinique,

-- 6 tracés permirent seuls le diagnostic (4 atrophies myogènes, 2 atrophies neurogènes) dans des cas douteux cliniquement,

— 7 tracés normaux n'éclaircissant pas la clinique hésitante,

— 1 tracé enfin ne confirmant pas cette dernière.

Chez les *adultes* la disproportion entre les sexes est beaucoup moins importante puisque on a 22 femmes pour 28 hommes.

La courbe du nombre des sujets vus en fonction de l'âge, présente entre 17 et 25 ans un pic net, puis une autre élévation entre 35 et 45 ans. 6 malades seulement ont plus de 55 ans, un seul plus de 60.

Sur ces 50 adultes : 39 tracés furent franchement caractéristiques de myopathie, confirmant l'examen clinique :

— 8 tracés ne présentèrent pas d'anomalie : 3 fois ne pouvant aider un diagnostic hésitant (dont une forme oculaire pure) ; 5 fois se révélant normaux chez des sujets manifestement atteints.

— 3 tracés furent plutôt en faveur de myopathie chez deux malades cliniquement certains, l'autre non.

En somme :

— 41 tracés corroborèrent le diagnostic clinique,

-- 4 n'apportèrent pas d'éclaircissement ; laissant persister l'indécision,

- 5 autres, s'ils furent normaux, ne permirent en rien d'infirmier un diagnostic par ailleurs certain.

En résumé: si nous examinons globalement les résultats, nous voyons que sur 125 tracés effectués chez des sujets soupçonnés de myopathie :

- 98 furent caractéristiques de cette affection.
- 10 tracés, quoique non absolument typiques, furent suffisamment parlant pour permettre, conjointement à la clinique, d'affirmer au moins 5 fois le diagnostic de myopathie et de la suspecter fort 5 autres fois.
- 2 tracés furent caractéristiques d'atrophie neurogène.
- 15 fois, l'électromyogramme ne fut pas démonstratif.

Nous ne nous étendrons pas sur toutes les constatations que suscitérent l'étude de ces fiches.

Remarquons ici simplement quelques faits particuliers toujours du point de vue du diagnostic.

Le plus souvent celui-ci est fait chez l'enfant. En dressant une courbe du nombre d'enfants, examinés en fonction de l'âge, on voit que c'est entre 7 et 9 ans que ceux-ci sont vus le plus souvent. Fait qui a son importance, puisqu'il permettra d'entreprendre tôt un traitement.

L'électromyogramme permet d'affirmer le diagnostic de myopathie distale chez un homme et chez une femme pour lesquels on discutait une maladie de Charcot Marie. L'atrophie distale myogène et non myotonique fut retrouvée, associée à une atteinte généralisée chez deux hommes et une femme, faits assez rares.

Enfin nous avons trouvé les associations suivantes :

- Myasthénie et myopathie, problème discuté chez une femme de 38 ans et chez laquelle on ne trouva pas de signe de myasthénie à l'électromyogramme et chez deux hommes qui, tous deux, présentaient réellement et un tracé de myopathe et un tracé de myasthénique corrigé par la prostigmine, l'un d'eux étant atteint d'une forme oculaire.

- Poliomyélite antérieure aiguë ancienne et myopathie :

Ce diagnostic fut évoqué chez une fille de 12 ans et deux garçons de 8 et 17 ans. L'un d'eux eut seulement des tracés

d'atrophie myogène, tandis que les autres présentaient tous deux des tracés de type neurogène au niveau de certains muscles (quadriceps) et des tracés de type myogène au niveau d'autres muscles (Deltoïdes).

Outre cet intérêt diagnostique, l'électromyogramme permet de suivre l'évolutivité soit spontanée, soit sous traitement ; amélioration du tracé et confirmation d'une polymyosite après l'administration de corticoïdes ; amélioration des myopathies par l'UTP.

Chez cinq malades mis à l'UTP, quatre tracés furent modifiés après 2 et 3 mois de traitement, modifications portant essentiellement sur l'amplitude qui, dans certains muscles, avait doublé et même triplé.

Conjointement à l'évolution des autres investigations paracliniques, les modifications du tracé permettent de suivre l'évolution de la maladie elle-même.

3. Les aspects histo-pathologiques

a) Données générales

C'est à la Biopsie musculaire encore qu'on demande la confirmation ou l'aide pour le diagnostic soupçonné par la clinique. Comme l'électromyogramme, elle permet, là où le clinicien hésite, de trancher entre atteinte neurogène, polymyosite, dermatomyosite ou atteinte myogène.

Il faut savoir, en effet, que la Biopsie peut être non significative. Lapresle sur 150 cas de malades cliniquement atteints trouve 48 examens histologiques négatifs. Sur 53 myopathes cliniques, 9 biopsies furent normales.

Notons tout de suite que cette proportion d'examens non significatifs, est très souvent due à des erreurs de prélèvement. En effet, s'il faut prélever un fragment du muscle atteint, il faut le prendre dans une région ayant encore quelque valeur fonctionnelle, faute de quoi, on ne trouvera qu'un vestige adipeux et scléreux. L'anesthésique ne doit pas infiltrer la zone choisie, et le muscle ne doit pas être dilacéré. Une anesthésie générale est certainement très souhaitable.

Dans un muscle de myopathe, le diagnostic repose essentiellement sur l'aspect anormal de toute la coupe, sur la topographie des lésions dont le caractère propre est la dispersion, par opposition à l'atrophie neurogène où les lésions sont fasciculaires. Dans l'atteinte myogène on trouve de façon très irrégulière des fibres malades au milieu de saines, ou bien, au contraire, il ne subsiste plus que quelques éléments sains dans un groupe de fibres pathologiques, ce qui ne saurait étonner, les lésions survenant indépendamment de toute distribution par unités motrices.

On remarque d'abord une inégalité considérable des fibres musculaires, fait surtout apparent sur la coupe transversale où l'on voit des petites fibres souvent réduites à des condensa-

tions sarcolemmiques voisinant avec des fibres « géantes » (allant de 10 à 250 microns). Les coupes longitudinales montrent des hypertrophies segmentaires, faisant brusquement suite à une fibre de calibre normal ou diminué. La striation disparaît.

— Certaines fibres offrent des images en « double contour » c'est le Ring Binden des Allemands. Ces fibres atrophiées vont bientôt disparaître et subir une dégénérescence vacuolaire et granuleuse, les cellules graisseuses augmentant entre les fibres musculaires.

Sept points sont importants pour le diagnostic histologique :

1° Dans la fibre les noyaux du sarcolemme prolifèrent et se groupent en chaîne au centre de la fibre.

2° Il n'y a pas d'activité phagocytaire, les fragments entourés de leur sarcolemme persistent longtemps puis vont s'atrophier progressivement.

3° Il n'y a pas de réaction inflammatoire interstitielle, contrairement à ce que l'on voit dans les polymyosites.

4° Le tissu conjonctif se place en bande avec le tissu graisseux entre les fibres, les cellules graisseuses formant bientôt des amas considérables. La coupe sera bientôt occupée complètement par du tissu scléroadipeux, ce qui explique l'interprétation difficile, parfois impossible, de biopsies de myopathies très avancées où il n'existe presque plus de fibres musculaires.

5° Enfin on n'assiste à aucun phénomène de régénération.

6° Les fibres nerveuses sont intactes.

7° Les vaisseaux sanguins sont normaux.

Toutes ces particularités permettent généralement le diagnostic entre les dystrophies, les polymyosites et les « myopathies » tardives progressives de Nevin assez récemment individualisées, où la coupe montre un aspect de foyers nécrotiques purs du parenchyme musculaire, sans anomalie dystrophique ni lésion interstitielle inflammatoire, avec phénomènes de régénération (thèse de Gilotte) et qu'améliorent les traitements cortisoniques.

b) Résultats obtenus dans le service

Nous avons retrouvé parmi nos malades 16 cas où furent pratiqués des examens anatomopathologiques. Qu'il nous soit permis de remercier ici le Professeur Agrégé Tommasi pour l'aide qu'il nous a apporté dans l'étude anatomopathologique de nos malades.

On comprendra l'intérêt diagnostique de cet examen en considérant les résultats trouvés. En effet :

— 11 fois la coupe confirmait le diagnostic clinique (il s'agissait de 3 maladies de Steinert et de 8 autres formes chez 2 enfants et 6 adultes).

— Plus intéressantes furent les biopsies de 2 garçons (de 4 et 13 ans) qui permirent l'une seule, l'autre appuyée sur l'électromyogramme, d'affirmer une myopathie chez des enfants présentant une symptomatologie clinique bâtarde.

— Chez une femme où, là, on hésitait entre myopathie et polymyosite, c'est l'examen histologique qui trancha pour ce dernier diagnostic.

C'est la coupe encore qui se prononçait pour une myosite chez un malade considéré comme ayant une « myopathie tardive ».

— Enfin la biopsie de G... G., dont nous étudions la famille, ne montrait pas d'anomalie contrairement aux examens sériques et électromyographiques. Mais il est logique de penser qu'à un stade très précoce les lésions ne sont visibles qu'avec des appareils plus perfectionnés que ceux qui sont utilisés de façon habituelle.

Notons que huit de ces malades ayant eu des dosages d'aldolase, 6 fois la biopsie fut en accord avec l'hyperaldolasémie.

Douze fois elle concordait avec l'Electromyogramme.

Résultats qu'on peut résumer dans le tableau suivant :

Noms	Âges	Sexes	Biopsie	Clinique	E.M.G.	Aldolase
H. C.	3 ans	F	+	+	?	
P. J.J.	4 ans	M	+	?	?	
G. H.	10 ans	M	+	+	+	
D. D.	13 ans	M	+	?	+	
G. G.	15 ans	F	-	R.A.S.	+	53 - 68 -8,8
G. M.	17 ans	F	+	+	+	49
G. E.	18 ans	F	+	+	+	8
C. MJ.	18 ans	F	+	+	+	
F. A.	48 ans	F	Polymyo- site.	Myopathie ou Polymyosite	?	32-5
D.	49 ans	F	+	+	+	
Ge...	49 ans	F	+	+	+	55 - 110
Gr...	55 ans	F	+	+	+	140 - 19
P...	37 ans	M	+	+	+	
B...	39 ans	M	Myosite Parenchy- mateuse.	+	+	18 - 76
L...	44 ans	M	+	+	+	
G. JB.	41 ans	M	+	+	+	21 - 77

III. — LA THERAPEUTIQUE

1. Le rôle de l'U.T.P.

La thérapeutique des myopathies a posé de difficiles problèmes et l'on ne peut énumérer le nombre de traitements essayés ; depuis les vitamines (E surtout), jusqu'aux acides aminés en passant par diverses hormones (androgènes, etc...), pour en arriver à l'A.T.P. puis, aujourd'hui, à l'U.T.P. dont l'usage s'étend de plus en plus.

Nous ne prétendons pas ici étudier à fond le mécanisme d'action et les divers rôles joués par l'U.T.P. dans le métabolisme musculaire. Le but de notre travail n'étant pas là, d'une part, d'autre part, cette étude ayant été faite récemment dans le service du P^r Coirault, d'abord dans la thèse de Mazingant, puis dans celle de Bissière trop récente (décembre 1961) pour que des faits nouveaux soient encore à signaler.

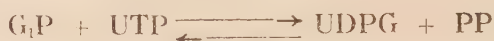
Nous nous contentons donc d'exposer les faits acquis aujourd'hui.

Liebermann et Hurlbert ont démontré le rôle de l'acide uridine 5 triphosphorique dans la synthèse des cytidines nucléotides. Comme son précurseur l'acide orotique, l'U.D.P. glucose formé à partir de l'U.T.P. agissant sur le glucose un phosphate, peut être considéré comme un « animal protéin factor ».

L'U.T.P. apparaît à la fois comme donneur d'uridyde, facteur de transphosphorylation, agent de transglycosidation.

Au niveau du métabolisme des H de C, l'UTP intervient sur la glycogénolyse qui, rappelons-le, se fait par deux voies, l'une anaérobie (au cours de laquelle intervient l'aldolase), l'autre oxydative (ou entre en jeu l'UTP) et aboutissant à la synthèse des mucopolysaccharides et des glycoprotéines.

Quant à son action dans la synthèse du glycogène elle se fait suivant les réactions suivantes :



En présence d'une UDPG prophosphorylase, l'UDPG va enrichir la chaîne du glucose avec, comme conséquence, une augmentation du glycogène.



De même l'UTP agit au niveau du galactose.



On voit l'importance des composés uridyliques à ce niveau, si on se rappelle que le galactose est le seul ose trouvé par les nouveau-nés dans le lait.

Ces composés jouent en outre un rôle capital dans la croissance et dans la synthèse des acides ribonucléiques puisque ceux-ci sont composés de nucléotides eux-mêmes formés d'acide phosphorique, d'un pentose et d'une base azotée. Base pouvant être : soit purique : adenine et guanine venant de l'acide aspartique, de la glutamine, du glyocolle, soit pyrimidique : cytosine uracile, thymine dérivant de l'acide orotique, lequel est un précurseur de l'UTP.

On sait que les acides nucléiques sont les transporteurs de phosphore et d'énergie.

Il est logique qu'aient été essayées les bases azotées (glycocolle, acide glutamique, acide aspartique) dans le traitement des myopathies. Malheureusement, les résultats furent décevants.

Certains auteurs (Minot, Drew) ont pensé que le myopathe détruisait ses nucléotides de façon excessive, ce qui expliquerait la présence, dans les urines de ces malades, de ribose et de ribose nucléotides, comme l'a signalé Minot.

De toutes façons, l'uridine joue un rôle essentiel dans la synthèse de nombreux nucléotides, d'hexoses et de pentoses, nécessaires au métabolisme des mucopolysaccharides (Roseman).

L'UTP agit en donneur de phosphoryles (Munch, Petersen-Smith-Kalckan).



en présence de nucléoside diphosphokinase. Au niveau du muscle l'UTP serait présent à un taux 50 fois moindre que celui de l'ATP.

— Quoi qu'il en soit, son mécanisme d'action garde encore bien des inconnues. Quelle est son action en tant que :

- Catalyseur de l'action de l'ATP ?,
- donneur de phosphoryles ?,
- facteur d'énergie favorisant le réapprovisionnement en glycogène ?,
- facteur de synthèse des glycoprotéines et des acides ribonucléiques au niveau du muscle ?

2. Résultats obtenus antérieurement par différents auteurs

Les résultats obtenus avec l'UTP sans être jamais spectaculaires, sont suffisamment notables pour être retenus. D'après les travaux et les essais thérapeutiques déjà publiés on doit reconnaître qu'à ce jour, ce médicament semble avoir une action plus nette que les divers autres traitements proposés.

Nous rapportons les résultats de Bissière observés dans le service du P^r Coirault ; cet auteur suivant ses malades sur le plan clinique, biologique et surtout électromyographique et se basant, dans son appréciation, sur la modification du temps d'épuisement musculaire, rapporte les résultats suivants :

— Après un traitement de 5 à 28 mois il note :

60 % de B et TB, 23 % de SQ et 17 % E dans l'ensemble, avec, selon les formes, 48 % de bons résultats dans la forme hypertrophique, 75 % dans la forme FSH et 83,5 % dans la forme des ceintures, enfin selon l'âge 52 % de bons résultats chez l'enfant pour 75 % chez l'adulte.

TB = temps d'épuisement triplé,

B = temps d'épuisement doublé,

Statuquo = temps d'épuisement inchangé,

E = temps d'épuisement abaissé.

A la dose moyenne de 2 mg. par jour, le médicament fut bien supporté avec quelques cas d'urticaire, de vomissements, de nervosité, disparaissant à l'arrêt du traitement.

Plus intéressant à étudier, est l'arrêt de progrès apparu après deux ou trois mois de traitement. Alors que l'amplitude et la fréquence s'amélioraient, le temps d'épuisement diminuait. Cliniquement on observait une accentuation de la lordose, avec augmentation de la tonicité des muscles paravertébraux, et diminution de la possibilité de flexion des bras. Ceci est dû à l'effet anabolisant de l'UTP sur les extenseurs et les muscles toniques tandis que les muscles à l'activité phasique, les plus touchés en général sont épuisés par une dose trop forte pour eux. La dose optimale ayant un effet anabolisant et repolarisant au niveau de la fibre musculaire, permettant une récupération et une accumulation d'énergie, la dose excessive a un effet dopping avec possibilité d'épuisement métabolique. Cet asynchronisme, cette susceptibilité différente des agonistes et des antagonistes, dus à leur degré d'atteinte, expliquent ces phénomènes.

L'emploi du 2028 MD comme myorésolutif à la dose de 10 mg par jour, remédie partiellement à cet inconvénient et permet une adaptation plus rapide du couple agoniste antagoniste à l'action de l'UTP.

3. Résultats personnels

Nos propres résultats sont moins parlant parce que moins nombreux. Notre expérience personnelle est assez restreinte en effet. Le nombre des malades mis à l'UTP fut petit ; de plus tous ou presque, sont des malades ambulatoires, vus, de ce fait, moins régulièrement, et ne suivant pas toujours le traitement avec ponctualité.

a) Nos résultats ont été suivis essentiellement par la *clinique*. Nous ne retiendrons que 11 malades vus régulièrement.

G... J.-B. d'abord, qui suit mal son traitement, dont l'évolution est lentement progressive.

Sa fille Mo... a été améliorée rapidement par un puis deux mg d'UTP. D'elle-même elle dit qu'elle va beaucoup mieux, peut élever les bras au-dessus de l'horizontale, mouvement qu'elle était incapable de faire avant, mais elle se plaint de somnolence diurne qui disparaît après qu'on ait descendu la dose à 1,5 mg. Elle est actuellement bien stabilisée.

Sa sœur G..., cliniquement saine, suspectée sous la foi d'un EMG pathologique et d'une hyperaldolasémie suit le traitement, évidemment sans modification clinique et il est encore trop tôt pour rechercher les modifications humorales et électromyographiques.

Trois malades, trois femmes de 18, 40 et 42 ans, l'une atteinte d'une dystrophie de type Duchenne, l'autre d'une forme à prédominance pelvienne, la troisième d'une forme plus atypique associant une atrophie distale des membres inférieurs et une participation faciale, n'eurent aucune amélioration clinique.

Un homme de 40 ans, atteint depuis l'âge de 22 ans d'une myopathie des ceintures a été amélioré d'une façon certaine, avec possibilité de marche plus énergique, des achoppements et des chutes moins fréquents après un mois de traitement.

Trois enfants enfin :

— Deux garçons, l'un de 8 ans et demi, présentant une atteinte des ceintures avec petite participation distale (E. Thénard peu développées) tombe beaucoup moins souvent après un traitement d'un mois à la dose de 2 mg, mais chez lui, on ne note pas d'amélioration à l'examen clinique.

— L'autre de dix ans, plus atteint, se tient debout, mais ne marche pas. Chez lui un traitement d'un mois à un mg par jour fut sans effet. Alors qu'il était à un mg et demi, apparurent des picotements, puis le mois suivant toujours à la même dose on notait une amélioration objectivée par l'augmentation de la force musculaire et de la motilité.

— Rapportons enfin, le cas d'une petite fille de douze ans intéressant à trois points de vue ; d'abord il y eut une amélioration clinique certaine ; l'enfant relève mieux le pied en marchant, tombe moins, puis sa famille note un changement no-

table de caractère, de morose et triste qu'elle était l'enfant est devenue plus gaie. Enfin nous recevons ces jours-ci une lettre de sa mère qui ayant mis l'enfant à 2 mg sur nos indications, a observé une contracture musculaire portant sur les muscles lombaires, entraînant une forte scoliose, fait correspondant en tous points aux observations rapportées par Bissière au sujet du seuil d'action de l'UTP différent sur les agonistes et les antagonistes.

En somme si on excepte le cas de G... G., non atteinte cliniquement sur 10 cas traités 3 seulement n'eurent aucune amélioration et l'un des malades ne suit certainement pas son traitement d'une façon satisfaisante. Les 6 autres eurent tous des améliorations et si aucune ne fut spectaculaire toutes furent réelles.

A côté de ces modifications cliniques, rapportons les cas de cinq malades suivis plus spécialement à *l'Electromyogramme* au cours du traitement de l'UTP.

— L'une, déjà citée, présentant une atteinte faciale et distale des membres inférieurs, n'a pas eu plus d'amélioration électromyographique que clinique.

— Les autres cas sont ceux de quatre garçons n'appartenant pas au service, et, de ce fait, non suivis cliniquement par nous. L'un deux de 8 ans et demi, a vu sa maladie évoluer et l'électromyogramme s'aggraver, malgré trois mois de traitement.

Par contre, les trois autres de 8, 10 et 14 ans eurent après 2 et 3 mois de traitement une amélioration certaine de leurs tracés ; l'amplitude doublant, et, même, triplant sur les muscles étudiés. Nous ne pouvons nous prononcer sur l'évolution clinique parallèle, mais, tous trois se sont trouvés eux-mêmes améliorés.

Notons que l'un d'eux, atteint d'une forme facio-scapulo humérale n'évolue que depuis un an, et il nous est permis d'espérer voir stopper, ou au moins freiner considérablement, l'évolution de cette dystrophie, en maintenant une dose adéquate de médicament.

— L'avenir seul et la conjonction des résultats obtenus dans les divers centres médicaux nous dirons si nos espoirs sont fon-

dés. Mais, à priori, nous sommes portés à croire que le traitement par l'UTP s'il présente un intérêt certain dans les myopathies « installées » a encore plus de valeur si il se montre efficace au tout début de l'évolution, voire même au stade pré-clinique, chez des sujets, que des raisons génétiques, biologiques, électromyographiques, font suspecter comme des candidats à la myodystrophie.

IV. — INTERET DES ENQUETES REGIONALES ET FAMILIALES, LEURS DIFFICULTES

Au terme de cette rapide étude sur les différents aspects du vaste domaine des dystrophies musculaires, il apparaît que celui-ci garde bien des inconnues et sur tous les plans.

Les efforts faits, à tous les niveaux et dans de nombreux centres médicaux, permettent d'espérer une connaissance plus approfondie de cette affection.

On conçoit l'intérêt de pouvoir examiner un nombre important de malades tant au point de vue clinique et paraclinique que génétique. C'est pourquoi, le centre de génétique s'est attaché à mener une vaste enquête dans la région lyonnaise ; la découverte dans des villages voisins de myopathes du même type incitant à rechercher et permettant de découvrir un ancêtre commun.

L'étude complète de généalogies isolées les plus nombreuses possibles permettra peut-être un jour de localiser, grâce aux fiches de linkage, le gène responsable. De là l'importance de pouvoir examiner tous les membres d'une famille à tous les points de vue, surtout quand il s'agit de formes rares. Mais cette possibilité nous est, en France, assez rarement offerte. D'abord, il est matériellement difficile parfois de réunir tous les membres d'une famille souvent dispersés. De plus, nous avons été frappé de constater combien le français moyen, citadin depuis une ou deux générations seulement, avait de mal à remonter la filière de ses ascendants et à retrouver traces de ces collatéraux.

Les difficultés pécuniaires comptent aussi ; faire déplacer toute une famille, occasionne forcément des frais. De plus on se heurte souvent à des obstacles d'ordre psychologique.

Le niveau intellectuel des myopathes ne diffère guère de celui des sujets normaux. Nous n'avons pas fait d'examens psychométriques, aucun des malades vus n'a été testé. Nous avons trouvé un débile parmi les adultes, et chez les enfants

trois ou quatre retards intellectuels, mais il est difficile d'en tenir compte, vu le gros déficit ou l'absence de scolarité, entraîné par leur impotence.

Les malades furent tous vus à un stade clinique déjà net et rien ne nous permettait de préjuger de leur tonus psychique antérieur. Il semble bien qu'on ne puisse parler de constitution psychique inhérente à l'affection. Mais nous avons été frappés par le mode réactionnel à la maladie assez semblable chez la plupart de nos malades.

Apathie et passivité semblent les processus de défense les plus employés contre cette agression sournoise et qui dure en général depuis si longtemps. Ayant pris leur maladie en patience, s'en accomodant tant bien que mal, ils sont blasés et un peu dubitatifs quand on leur parle de nouveaux médicaments. La proposition d'un essai de traitement à l'U.T.P. a, en général été bien acceptée, mais plusieurs ont abandonné ce médicament après quelques mois.

Parfois nous avons assisté à des refus tacites de reconnaître une aggravation et à une attitude d'indifférence vis à vis de leur maladie.

Cette acceptation, cette passivité, mécanismes de défense lentement élaborés contre la marche progressive et inéluctable de la dystrophie, expliquent bien à elles seules toutes les difficultés rencontrées dans l'étude entreprise ; traitements mal suivis, difficultés à faire accepter des prises de sang, des électromyogrammes, des biopsies à des malades mal convaincus de l'utilité de ces examens, et à plus forte raison, à des sujets se portant à merveille et persuadés qu'une atteinte future ne peut les concerner.

CHAPITRE II

ETUDE DE LA FAMILLE G... (MYOPATHIE DE LANDOUZY-DEJERINE)

1. Objet de l'étude, définition et intérêt des recherches de Linkage

Nous avons choisi parmi d'autres de développer les observations de la famille G... pour différentes raisons :

— *Relative rareté de cette myodystrophie* : deux cas vivants pour un million de naissances. Cinq cas seulement sur les 161 myopathes recensés en Suède par Sjövall (1936), quatre cas sur les 125 myopathes de la thèse de W. de Grouchy (1953).

— *Caractère dominant de la transmission, avec forte pénétrance* (en d'autres termes, pas de « génération sautée », pas de forme inapparente ou fruste chez les sujets porteurs du gène pathologique, mais au contraire, développement assuré d'une forme classique en général identique dans sa topographie et son évolutivité pour tous les membres atteints de la famille).

— Enfin, *raisons de facilité* : les différents membres de la famille, malgré leur psychisme un peu fruste, se sont très volontiers soumis aux examens cliniques, paracliniques et génétiques. Cependant, un membre de la fratrie, l'aîné Robert, a totalement échappé à nos examens : il est actuellement au Service Militaire et l'accomplit dans une condition physique normale. Nous en tirons la conclusion, sans grand risque de nous tromper, qu'il est indemne de la tare (apparue à 17 ans chez son père et chez sa sœur Monique).

A noter également que la petite Solange, âgée de 14 ans, a refusé énergiquement de se prêter au test de Phényl-Thio-Carbamide.

Le diagnostic clinique de l'affection ne peut être discuté chez le père et chez sa fille Monique : l'atteinte facio-scapulo-humérale est manifeste et homologue. Le grand-père paternel est mort à 59 ans, et Jean-Baptiste G... a quitté son foyer assez jeune. Ce dernier affirme que son père n'était pas malade. Il est impossible de dire que la myopathie de Jean-Baptiste G... est due à une mutation en l'absence de plus amples renseignements sur ses ascendants.

Chez ces deux sujets, l'aldolasémie est élevée (77 unités chez le père et 49 chez Monique). Par contre, l'électromyogramme s'est révélé incapable de prouver à lui seul la défaillance musculaire. Dans les muscles où les électrodes ont été placées, les tracés étaient pratiquement normaux (sauf au niveau de l'orbiculaire de la lèvre inférieure chez Monique).

La biopsie musculaire (non pratiquée chez le père) est typique d'une myodystrophie chez Monique.

Ayant à portée d'examen le père, la mère et cinq des six enfants, nous nous trouvons dans les conditions nécessaires pour pratiquer des études de « *Linkage* ».

Ce terme appelle quelques explications : il est emprunté au vocabulaire de la Génétique Formelle. Très usité par les drosophilistes, il résume la méthode d'étude qui aboutit à l'établissement de « cartes chromosomiques » chez la mouche du vinaigre. Ce terme anglais qui signifie « liaison » recherche, chez l'homme, l'association, à l'intérieur d'une famille, de caractère constitutionnel génotypique génétiquement déterminé et d'un caractère pathologique. S'il peut être prouvé que chez un malade, le caractère constitutionnel en question est toujours retrouvé, alors que chez un membre sain de la même famille, non porteur du gène pathologique, le caractère constitutionnel est différent, on peut en inférer que les deux loci (celui du caractère constitutionnel et celui du gène pathologique) sont situés sur le même chromosome, et très voisins puisque le crossing-over intervenu au moment de la méiose ne les a pas séparés.

Ces études sont très difficiles à l'échelle humaine et les « cartes chromosomiques » chez l'homme sont du domaine de la pure hypothèse : on ne connaît de linkage que pour les

maladies liées au sexe (daltonisme, hémophilie) portées par le chromosome X, et dans deux cas d'affections rares :

Syndrome Nail-Patella et locus du système ABO.

L'Elliptocytose et locus du système Rh.

Les groupes sanguins des différents systèmes (ABO, Rh, Vell-Cellano, Duffy, MNSs, P, Lutheran, etc...) sont d'excellents « marqueurs de chromosomes », de même que les groupes d'haptoglobines sériques.

On est moins sûr que les caractères constitutionnels suivants correspondent à l'effet d'un seul locus, mais ils sont recherchés systématiquement dans toute enquête de linkage :

- teinte, forme (frisés ou plats), sens du tourbillon (à droite ou à gauche) des cheveux,
- existence d'un lobule de l'oreille, libre ou soudé, d'un pavillon collé ou décollé,
- teinte de l'iris,
- confluence (ou non) des sourcils,
- existence (ou non) d'une pilosité digitale,
- doigt le plus long (2^e ou 4^e),
- le fait de reconnaître (ou de ne pas reconnaître) un goût amer à la phényl-Thio-Carbamide (P.T.C.),
- la possibilité (ou l'impossibilité) de relever les bords latéraux de la langue en demi-gouttière (« curling »).

Nos résultats sur ce plan aboutissent à nier (avec les réserves ci-dessous) toute existence d'un linkage quelconque entre le gène de la maladie de Landouzy-Déjerine et les caractères morphologiques ou antigéniques sus-nommés.

Mais en ce domaine, publier des résultats négatifs revêt une certaine importance, puisque cela incite des chercheurs éventuels à ne pas reprendre des travaux qui se sont révélés infructueux une fois en d'autres mains.

Nous devons noter cependant qu'en ce qui concerne les différents systèmes de groupes sanguins, notre enquête ne peut aboutir à aucune conclusion : en effet, Jean-Baptiste G... et sa femme ont rigoureusement les mêmes groupes sanguins, que ce

soit dans le système ABO (groupe O) les sous-groupes Rh (Rh + C/C Dc/e), le groupe MN (M) et le groupe P (P négatif). Il s'agit là d'une rencontre tout à fait exceptionnelle : nous n'avons donc même pas pu essayer d'attribuer au gène sain (porté par la mère), le voisinage possible du locus d'un système de groupe, et au gène pathologique (porté par le père), le voisinage du même locus, mais avec un allèle différent. Le travail serait à reprendre avec une autre famille pour être valable.

Notre enquête n'a prouvé qu'une chose sur le plan médico-légal, c'est que les enfants de Jean-Baptiste G... sont bien tous de leur père, tout au moins que ce dernier n'aurait (s'il le désirait) aucune preuve juridique pour en rejeter la paternité.

2. Observations cliniques, examens paracliniques et génétiques

Composition de la famille

Le père :

1° Jean-Baptiste G..., né en 1920, atteint de myopathie Facio-Scapulo-humérale, apparue à l'âge de 16 ans.

La mère :

2° Henriette G... B..., née en 1919.

Les enfants :

1° Robert né le 31/5/1941 qui n'a pu être examiné (il effectue actuellement son service militaire).

2° Monique née le 28/5/1942 atteinte de myopathie F.S.H. en évolution.

3° Gisèle née le 30/1/1946.

4° Solange née le 11/3/1947.

5° Bernard né le 15/12/1950.

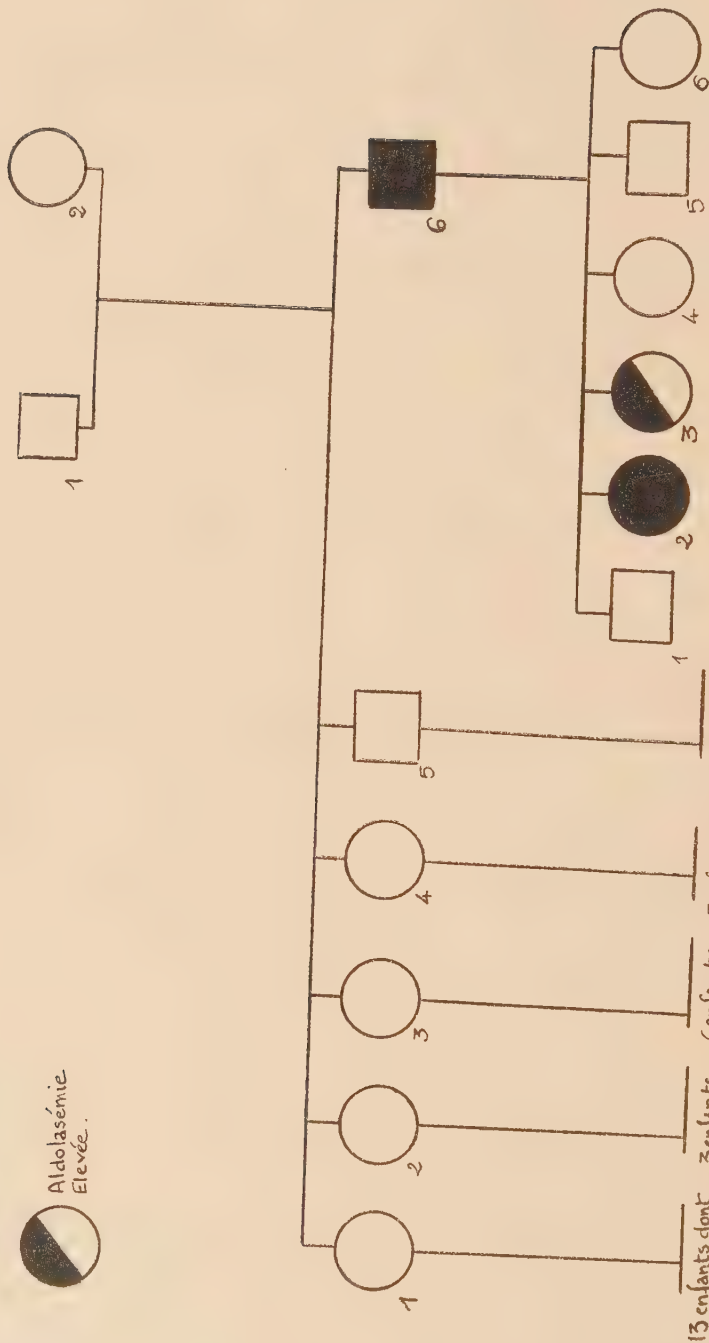
6° Chantal née le 28/5/1954.



MYOPATHIE



Aldolasémie
Elevée.



FAMILLE G...
MYOPATHIE DE LANDOUZY-JÉJERINE

Le père, Jean-Baptiste G...

Né en 1920.

Le sujet présente une myopathie facio-scapulo-humérale et une artérite oblitérante de l'artère humérale D.

Vu pour la première fois en 1957 à l'âge de 37 ans.

Envoyé pour impotence musculaire bilatérale rhizomélique progressive des deux membres supérieurs.

Sans antécédent notable jusqu'à l'âge de 17 ans, ce malade vit alors apparaître une gêne progressive des muscles du membre supérieur, puis une atrophie des muscles de la racine.

Cet homme s'adapte bien jusqu'en 1937, puisqu'il est capable de continuer son travail d'ouvrier mécanicien.

— En juillet 1937, apparition de troubles trophiques et sensitifs au membre supérieur droit. Ce membre est froid du coude à l'extrémité des doigts, la peau violacée parfois blanchâtre avec excoriation douloureuse au niveau de la pulpe des phalangettes.

Lors de son entrée dans le service, le 6/9/57, il présentait :

— A la ceinture Scapulaire : une atrophie considérable,

{ des grands dorsaux ;
{ des pectoraux ;
{ du trapèze.

— Au niveau des bras : { Deltoïde et biceps sont nor-
à droite { maux,
{ le triceps est très atrophique,
à gauche { Le Deltoïde est peu atrophie,
{ le triceps est très atrophique,
{ le biceps est très atrophique.

On ne trouve pas de troubles musculaires à l'avant bras, mais des signes de début de gangrène du côté droit.

A cette époque, il n'existe :

pas d'atrophie au niveau des muscles de la face ;
pas d'atrophie des muscles abdominaux et lom-
baires ;
pas d'atrophie aux membres inférieurs.

L'examen *neurologique* est pratiquement normal :

- pas de zone d'anesthésie, aucun trouble sensitif ;
- pas de signes pyramidaux ni cérébelleux.

Aux membres supérieurs les réflexes sont tous obtenus, mais faibles, sauf l'olécranien manquant des deux côtés.

Aux membres inférieurs les réflexes sont normaux, il n'y a pas de signe de babinski.

Les réflexes oculaires sont normaux, il n'y a pas d'A. R.

L'examen viscéral montre l'intégrité pulmonaire et cardiaque, la TA est à 14/8. La rate n'est pas perçue, par contre le foie déborde de deux travers de doigts, mais il s'agit d'un buveurs, de longue date, semble-t-il (3 litres par jour).

A l'examen vasculaire.

A gauche : Tous les pouls sont perçus.

A droite : Le pouls axillaire est perçu mais les pouls huméral et radial ne le sont pas. Le membre est nettement plus froid que le gauche.

Les oscillations sont normales à gauches, ne donnent absolument aucune réponse à droite.

L'artériographie axillaire D montre une oblitération humérale au tiers moyen. Cette oblitération a été désobstruée au pavillon G par le Professeur Wertheimer, et l'on assistait quelques jours après à une amélioration avec augmentation de la chaleur locale.

A noter que sont négatifs les divers examens spéciaux pratiqués, en particulier : les radiographies du crâne et de la colonne cervicale, l'examen sérologique.

Depuis le malade qui rentre chez lui le 9/10/58 est suivi à la consultation du service.

En novembre 1960, le malade se plaint de céphalés, soulagées par l'Hydergine I.M., il se plaint aussi de douleurs à types de crampes musculaires dans les membres inférieurs, mais les pouls sont perçus et il s'agit d'un éthylique.

Les réflexes sont normaux.

--- Radiographies du crâne, E.E.G. - F.O. - ex. O.R.L. sont normaux.

Enfin il est revu en avril 1961, il se présente alors avec une hyperlordose avec scoliose à concavité gauche :

scapula alata bilatérale,
fonte du trapèze droit,
fonte des petits pectoraux,
fonte des triceps maximum à gauche,
fonte du biceps gauche,

Au contraire on note une hypertrophie des muscles de l'avant bras gauche.

On note ce jour une participation faciale avec :

— atteinte de l'orbiculaire des paupières (il ne peut fermer complètement l'œil droit),

— atteinte de l'orbiculaire des lèvres : il y a un rire transversal.

On note une atrophie des muscles abdominaux.

Pas d'atteinte des M.I. à part des gros mollets.

Au point de vue artériel tous les pouls sont perçus aux membres inférieurs.

Aux membres supérieurs le pouls radial est perçu, à gauche normalement, à droite faiblement.

RECHERCHE DE LINKAGE — EXAMENS SPÉCIAUX

Groupe sanguin O Rh+ (C/C D e/e)

M

P négatif

Haptoglobine Hp. 1-2 hétérozygote.

Cheveux : châains - plats.

Oreilles : lobule libre - pavillon décollé.

Iris : gris vert - confluence des sourcils = oui.

Pilosité digitale = oui ; doigt le plus long : quatrième.

Curling = oui.

P. T. C. : positif.

Vision des couleurs = 3 erreurs aux tables d'Ischiara, ce qui est certainement en faveur d'un daltonisme.

Aldolasémie le 5 mars 1961 - 77 UB.

E.M.G. : du Docteur Boulliat 26 mai 1961.

— *Quadriceps droit* : Potentiels normaux, tracé de richesse et d'amplitude normales.

La graduation de la contraction musculaire s'effectue normalement.

— *Delhoïde droit* : Graduation de la contraction musculaire normale.
Potentiels normaux.
Tracé d'amplitude et de richesse normales.
Orbiculaire de la lèvre inférieure : tracé normal.

La mère, Henriette G.-B.

Née le 13 août 1919. Examen clinique négatif.

RECHERCHE DE LINKAGE :

Groupe sanguin :

O Rh+ (C/C D e/e)

M

P négatif

— Haptoglobine = Hp 1-1 homozygote

Cheveux : châains - plats.

Oreilles : lobule soudé - pavillon collé.

Iris : gris vert sombre. Confluence des sourcils : oui.

Pilosité digitale : oui.

Doigt le plus long : quatrième.

Curling : non.

P.T.C. : négatif.

Vision des couleurs : normale.

Aldolase 3 mai 1961 — 10 UB.

Enfant N° 1, Robert

Né le 31/5/41. Au Service Militaire. Bonne santé. Non examiné.

Enfant N° 2, Monique

Née le 28/5/42.

Hospitalisée au pavillon P le 24/3/59 pour amyotrophie de la ceinture scapulaire.

L'accouchement fut normal, née à 8 mois, présentation par le sommet : poids à la naissance : 2 kg 500.

A eu comme maladies infectieuses de l'enfance :
la rougeole, la coqueluche.

A été réglée à treize ans normalement.

La scolarité fut normale. A eu le B.E.P.C.

Actuellement travaille à la machine dans une usine de confection, sans trop de difficultés.

L'affection a débuté vers quatorze ans par des difficultés à lever les bras en jouant au basket-ball.

A l'entrée, elle présentait un scapula alata avec atrophie des muscles de l'épaule et des bras.

Avec conservation des muscles de la nuque et du S.C.M.

Les mouvements sont indolores mais difficiles ; l'élévation des bras se fait à l'horizontale seulement, le mouvement de rotation est lent et difficile, avec diminution considérable de la force musculaire.

Atteinte de la ceinture pelvienne et hyperlordose avec démarche dandinante.

A la face, atteinte des releveur des paupières.

Les réflexes sont obtenus aux membres inférieurs, aux membres supérieurs on note l'absence des bicipitaux, des olé-crâniens et stylo-radiaux.

L'examen cardio-vasculaire et pulmonaire ne trouve rien d'anormal. La T.A. est à 12/6.

Le foie est perçu.

On ne trouve pas de signe dysendocrinien, le corps thyroïde est normal en particulier.

Les examens faits à cette date sont les suivants :

Radiographie :

scapulaire	{	normales
crânienne		
pulmonaire		

Test à la Prostigmine : normal — M.B. = diminué à 15 %.

L'Examen Ophtalmologique (Docteur Rougier) montre :

V. OD - 10/10 — V. OG — 3/10.

Cristallins normaux.

Fond d'œil : aspect congestif des macules.

C.V. : normal.

Glycémie : 0,81.

Sérologie : normale.

Cholestérol : 0,10.

— La malade se présente à la consultation le 20 mars 1961, l'examen trouve :

Une atteinte importante et symétrique des rotateurs de l'épaule, scapula alata, fonte des grands dentelés, des biceps et triceps.

L'atteinte est maximum à droite.

Une participation faciale importante.

Sont atteints :

- les releveurs des paupières,
- les orbiculaires des paupières,
- les orbiculaires des lèvres,
- les buccinateurs (difficulté d'élocution ; B et P mal prononcés),
- les masticateurs sont bons.

Une participation lombo-abdominale avec lordose et démarche dandinante ; une atteinte des muscles lombaires qui sont atrophiés ainsi que des muscles abdominaux.

On note l'absence des stylo radiaux, bicipitaux et olé-crâniens.

La malade est mise à U.T.P. le 20 mars 1960 d'abord : une ampoule par jour puis deux au bout de quinze jours.

Au bout d'un mois il semble y avoir une amélioration :

M... dit pouvoir élever les bras plus haut que l'horizontale, mais se plaint de somnolence.

Arrête le traitement d'elle-même en août. Y est remise le 14 octobre à la dose d'une ampoule et demie cinq jours sur sept.

RECHERCHE DE LINKAGE — EXAMENS SPÉCIAUX

Groupe sanguin :

O Rh + (C/C D e/e)

M

P négatif

Hapthoglobine = Hp 1-2 hétérozygote.

Cheveux : bruns.

Oreilles : lobule libre — Pavillon décollé.

Iris : marron vert — Confluence des sourcils : non.

Pilosité digitale : oui.

Doigt le plus long : quatrième.

Curling : non.

P.T.C. : négatif.

Visions des couleurs : normale.

Aldolase : 15 mars 1961, 49 U.B.

E.M.G. (1959) Docteur Boulliat. En faveur d'une myopathie.

— *Quadriceps droit* : tracé d'interférence riche, mais un peu déchiqueté. A noter une fatigue rapide de ce muscle.

— *Deltéroïde droit* : tracé d'interférence riche, d'amplitude normale, mais un peu déchiqueté.

E.M.G. (1961 (26/5). Docteur Boulliat.

(Après traitement par l'Uteplex)

— *Quadriceps droit* : Le tracé s'enrichit normalement et aboutit à un tracé normal.

— *Deltéroïde droit* : Tracé d'amplitude et de richesse normales de potentiels légèrement polyphasiques et d'enrichissement rapide.

— *Orbiculaire de la lèvre inférieure* : tracé très microvolté avec des potentiels fins et des potentiels polyphasiques.

— *Conclusions* : Seul le tracé de l'orbiculaire de la lèvre inférieure est caractéristique, aujourd'hui, d'une myopathie.

Biopsie : Docteur Tommasi, le 7 avril 1959.

Elle montre un fragment, surtout constitué par du tissu fibreux et adipeux, qui ne renferme que des fibres musculaires extrêmement rares et peu reconnaissables, celles-ci semblent présenter des inégalités de calibre, de multiples nécroses et des anomalies protoplasmiques comme on en observe dans les myopathies. Il n'y a pas d'inflammation interstitielle, pas de lésion vasculaire.

En somme dans l'ensemble il s'agit de lésions à un stade extrêmement avancé et il est impossible à ce stade tardif de se prononcer formellement en faveur de la myopathie.

Enfant N° 3, Gisèle

Née le 30/1/46.

Dans ces antécédents on ne note rien de particulier.

Au point de vue clinique, examen entièrement négatif.

Poids et taille normaux. Il s'agit d'une jeune fille bien constituée, sportive qui ne présente aucun signe de maladie clinique.

Mais on découvre des anomalies sériques et électromyographiques.

E.M.G., Docteur Boulliat, 26 mai 1961.

— *Quadriceps droit* : tracé de richesse normale, mais d'amplitude faible, avec des potentiels déchiquetés. Tracé de type myogène.

— *Deltoïde droit* : tracé normal.

Biopsie : 16 octobre 1961, par le Professeur Tommasi.

— *Quadriceps droit* : sur le fragment examiné, les fibres ont un calibre dans l'ensemble régulier avec des noyaux toujours périphériques en nombre normal et avec conservation de leur double striations. Le tissu interstitiel paraît par places un peu fibreux, mais ne renferme aucun infiltrat inflammatoire. En dehors de cette anomalie, légère par conséquent, rien ne permet d'évoquer, sur ces fragments, un processus dystrophique musculaire.

Aldolasémie : 13-3-61 : 53 U. — 3-5-61 : 68 U.

RECHERCHE DE LINKAGE

Groupe Sanguin :

O Rh+ (C/C D e/e)

M

P négatif

Haptoglobine : Hp 1-1 homozygote.

Cheveux châtons foncés - frisés.

Oreilles : lobule soudé — Pavillon décollé.

Iris : bleu vert — confluence des sourcils : non.

Pilosité digitale : non.

Doigt le plus long : quatrième.

Curling : non.

P.T.C. : négatif.

Vision des couleurs : normale.

Enfant N° 4, Solange

Née le 11 mars 1947.

Pas d'antécédent notable si ce n'est des douleurs scapulaires rhumatismales, ayant duré trois mois en 1959.

Réglée normalement.

Examen somatique entièrement négatif.

RECHERCHE DE LINKAGE — EXAMENS SPÉCIAUX

Groupe Sanguin :

O Rh+ (C/C D e/e)

M

P négatif

Haptoglobine : Hp 1-2 Hétérozygote

Cheveux : châains - plats.

Oreilles : lobule soudé — Pavillon collé.

Iris bleu — Confluence des sourcils : non.

Pilosité digitale : non.

Doigt le plus long : quatrième.

Curling : non.

P.T.C. : refus.

Vision des couleurs normale.

Aldolases le 27-4-61 - 18 U.

E.M.G. : Docteur Boulliat, 26-5-61.

— *Quadriceps droit* : dans la contraction volontaire, tracé d'amplitude normale. Mais il existe des potentiels fins et des potentiels polyphasiques en proportion *anormale*.

— *Deltioide droit* : Tracé normal.

Enfant N° 5, Bernard

Né le 15/12/50.

Accouchement normal.

Appendicectomie à l'âge de 6 ans.

Rougeole - varicelle.

Examen somatique : négatif, à part cependant une petite asymétrie scapulaire ; l'épaule droite tombe par rapport à la gauche.

Travaille mal en classe, est agité, mais l'intelligence semble normale.

RECHERCHE DE LINKAGE — EXAMENS SPÉCIAUX

Groupe Sanguin :

O Rh+ (C/C D e/e)

M

P négatif

Haptoglobine : Hp 1-1 homozygote.

Cheveux châains - plats.
Oreilles : lobule libre — Pavillon décollé.
Iris : bleu — Confluence des sourcils : non.
Pilosité digitale : non.
Doigt le plus long : quatrième.
Curling : non.
P.T.C. : négatif.
Vision des couleurs normale.

Aldolase : 3-5-61 9 Unités.
E.M.G. : Docteur Boulliat 26-5-61.
— *Quadriceps droit* : tracé normal.
— *Deltoïde droit* : tracé normal.

Enfant N° 6, Chantal

Née le 28/5/54.
Naissancè normale.
Elle eu quelques maladies d'enfance : Coqueluche, rougeole. B.C.G. en 1961.
Examen absolument négatif.
On note une petite asymétrie faciale.

RECHERCHE DE LINKAGE — EXAMENS SPÉCIAUX

Groupe Sanguin :

O Rh+ (C/C D e/e)
M
P négatif

Haptoglobine Hp 1-2 hétérozygote.
Cheveux : châains - plats.
Oreilles : lobule libre — Pavillon décollé.
Iris : bleu — Confluence des sourcils : non.
Pilosité digitale : non.
Doigt le plus long : quatrième.
Curling : non.
P.T.C. : négatif.

Vision des couleurs : normale.

Aldolase : 25-1-62 - 10 U. B.

E.M.G. : Docteur Boulliat 26-5-61.

— *Quadriceps droit* : potentiels normaux d'enrichissement normal.
Tracé normal.

— *Deltoïde droit* : tracé normal.

Groupes sanguins	ORh+ C/C D e/e M -	ORh+ C/C D e/e M -	ORh+ C/C D e/e M -	ORh+ C/C D e/e M -	ORh+ C/C D e/e M -	ORh+ C/C D e/e M -
Haptoglobine	Hp I-2 Hétérozygote	Hp I-1 Homozygote	Hp I-1 Homozygote	Hp I-2 Hétérozygote	Hp I-1 Homozygote	Hp I-2 Hétérozygote
Cheveux	Chatains plats	chatains plats	chatains frisés	chatains plats	chatains plats	chatains plats
Lobule	Libre	libre	soudé	soudé	libre	libre
Oreilles Pavillon	Libre décollé	libre décollé	soudé collé	soudé collé	libre décollé	libre décollé
Iris	gris vert	gris vert sombre	bleu vert	bleu	bleu	bleu
Sourcils	confluents	confluents	non confluents	non confluents	non confluents	non confluents
Pilosité digitale	oui	oui	non	non	non	non
Doigt le plus long	IV	IV	IV	IV	IV	IV
Curling	oui	non	non	non	non	non
P. T. C.	positif	négatif	négatif	refus	négatif	négatif
Daltonisme	oui	non	non	non	non	non
Aldolase (en U. B.)	77	10	53 - 68	18	9	10
E. M. G.	Normal	Myogène	Myogène	petite anomalie	normal	normal
Biopsie			normale			

3. Discussion

A) Peut-on faire un diagnostic pré-clinique de l'affection ?

Si nous avons pu apporter la preuve d'un *linkage* entre le gène pathologique et le locus du système ABO, par exemple, cette découverte aurait eu une grande importance sémiologique : les enfants du même groupe que leur père taré auraient eu infiniment plus de chances d'être porteurs de la tare et de la voir apparaître chez eux à 17 ans, que les enfants du même groupe que leur mère saine qui, eux, auraient eu infiniment plus de chances d'être porteurs du gène sain. Nous avons analysé plus haut les raisons de notre échec ; *le père et la mère étant du même groupe, pour tous les systèmes de groupes étudiés.*

Le dosage de l'aldolasémie et l'électromyogramme systématique nous ont apporté, dans cette famille, des faits plus intéressants.

Gisèle, âgée de 16 ans, ne présente cliniquement aucun signe de myopathie. Mais à deux reprises, et à deux mois d'intervalle, le taux d'aldolasémie a été trouvé élevé à 53 U.B. le 11-3-61 et à 68 U.B. le 3-5-61. Par ailleurs l'électromyogramme du 26-5-61, normal au niveau du deltoïde, montre au niveau du quadriceps droit un tracé de type myogène avec potentiels déchiquetés et une amplitude faible. La biopsie du même muscle est cependant normale.

- *Solange*, âgée de 15 ans, présente une adolasémie à 18 U.B., mais à l'électromyogramme il existe, au niveau du quadriceps droit, des potentiels fins et des potentiels polyphasiques en proportion anormale.

Si la maladie de Landouzy-Déjerine était une affection à transmission récessive liée au sexe, nous pourrions discuter le fait que ces deux filles sont peut-être des « conductrices » portant le gène taré, souffrant de troubles minimes, mais conductrices susceptibles de provoquer l'apparition de la maladie chez la moitié de leurs descendants mâles. Or, la maladie de Landouzy-Déjerine est une affection dominante, frappant également les deux sexes, et de forte pénétrance. Il est donc permis de se poser la question suivante : Solange et Gisèle ne vont-elles pas présenter les premiers signes de la maladie dans les 2 ou 4 années à venir ? Ne doit-on pas essayer avec acharnement un traitement préventif ? par l'UTP ? Nous suivons cliniquement ces deux jeunes filles, mais nous ne pouvons pour l'instant faire d'autres commentaires pronostiques.

B) Commentaires eugéniques

C'est sur ce problème que nous voudrions conclure.

Les tares héréditaires ont pour conséquence, en général, la diminution du taux de reproduction. Les sujets tarés ont, dans l'ensemble, moins d'enfants que les sujets normaux, soit qu'ils meurent plus jeunes, soit qu'ils se marient plus difficilement, soit que, volontairement ou non, ils procréent moins que les autres. Les gènes tarés sont ainsi transmis moins souvent que les allèles normaux. Le nombre de ces gènes tarés doit, en conséquence, diminuer d'une génération à la suivante. Cette diminution des allèles anormaux est compensée par des mutations transformant un gène normal en allélomorphe pathologique.

Et, fait remarquable, ce double mécanisme de la mutation et de l'élimination des gènes tarés aboutit au bout de quelques générations à un état d'équilibre.

En ce qui concerne la forme qui nous intéresse, étant dominante, la disparition de la tare d'une société devrait être théoriquement plus facile, si toutefois la pénétrance est complète, l'absence de procréation éliminant de ce fait un gène pathologique, qui, obligatoirement, se serait retrouvé chez un enfant sur deux, de génération en génération, et sans saut.

De plus, dans cette forme, nous avons dit que les mutations sont rares.

Mais, sa bénignité relative, son apparition assez tardive, souvent, pour permettre au sujet d'atteindre l'âge nubile avant qu'elle ne soit vraiment invalidante ou trop inesthétique, sa compatibilité avec une vie sociale à peu près normale, l'absence d'atteinte psychique permettent en général au malade de se marier et de procréer normalement.

C'est pourquoi la tâche sera difficile pour l'eugéniste. Expliquer à un individu que la moitié de ses enfants seront malades, que sa maladie à lui comme celle de ses enfants sera lentement, mais sûrement, progressive ne suffit en général pas à détourner d'un mariage un sujet souvent peu handicapé ; encore plus a priori un sujet ne présentant que des perturbations biologiques ou électromyographiques.

Bien souvent donc, le conseil de ne pas procréer ne sera pas suivi, et le rôle du médecin devra se borner à dépister, par l'étude de linkage et des recherches biologiques, les enfants tarés dans une famille et   les orienter vers un métier compatible avec une atteinte des muscles de la ceinture scapulaire puis pelvienne, à essayer enfin un traitement pré-clinique.

CONCLUSIONS

— 1° La discrimination clinique des myodystrophies n'a guère subi de modification depuis de nombreuses années.

Cependant, il semble possible actuellement de décrire des formes clinico-génétiques, que nous avons essayé de dégager en nous aidant des données de la Littérature et en les comparant aux résultats d'une enquête personnelle réalisée à la Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale du Professeur Dechaume.

Nous avons essayé de classer les différents aspects des myodystrophies par leurs caractères cliniques et par leur mode de transmission.

a) Maladies à transmission dominante :

— Maladie de Steinert.

— Maladie de Thomsen.

— Maladie de Landouzy-Déjerine.

b) Maladie à transmission récessive liée au sexe :

— Maladie de Duchenne.

c) Maladie à transmission autosomique récessive :

— Myopathie « des ceintures ».

d) Les myopathies sporadiques :

— Maladie de Duchenne.

— Myopathie « des ceintures ».

— 2° A ce propos, nous avons rappelé également l'importance et la valeur discriminative des examens biologiques, histo-pathologiques et électromyographiques, en publiant nos propres résultats.

Pour les observations que nous avons pu suivre assez longtemps, nous avons donné notre impression sur les résultats du traitement par l'acide Uridine 5 triphosphorique. Ce dernier

traitement, quoique non spécifique des myodystrophies autorise certains espoirs pour freiner, voire arrêter leur évolution.

— 3° Dans la dernière partie de notre thèse, nous publions l'étude complète d'une famille frappée de Maladie de Landouzy-Déjerine.

Cette famille nous a posé le problème du diagnostic pré-clinique de la tare.

— Certains résultats biologiques et électromyographiques pourraient autoriser à considérer des sujets actuellement sains comme des malades en puissance, dont les manifestations cliniques apparaîtront plus tard, à l'âge où elles sont apparues chez certains de leurs aînés. Le caractère dominant de la transmission de cette affection particulière et sa forte pénétrance évoquent peu, en effet, l'existence d'hétérozygotes simplement conducteurs.

— Par contre l'étude des linkages (les différents systèmes de groupes sanguins, les haptoglobines sériques, les tests à la Phényl-Thy^o-Carbamide, en particulier) pratiquée chez les membres de cette famille ne nous a pas autorisé à conclure à un linkage quelconque entre la tare et les caractères constitutionnels ci-dessus, réputés transmis de façon monomérique.

Vu :

Le Doyen,
H. HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
DECHAUME.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 19 Mars 1962

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ARANSON (S.-M.), VOLK. — Studies on serum aldolase activity in neuro muscular disorders : clinical application. *Am. J. Med.*, 1957, 22, 3, 114, 44.
- ARCURI. — *Arch. Fisiopath.*, 10, 173, 1942.
- ASHMORE. — *J. Biol. Chem.*, 218, 77, 1956.
- BACKER (R.-W.), EVANS (J.-H.). — Serum aldolase and the diagnostic of myopathy. *Brain Lond.*, 80 (4), 557-70, déc. 57.
- BARNES (S.). — A myopathic family, with hypertrophic, pseudo hypertrophic, atrophic and terminal stages. *Brain*, 55, 1, 46, 1952.
- BECKER (P.-E.). — Trittlingen, Wurtemberg, Deutschland. Nouvelles données sur la génétique des dystrophies musculaires. *Acta. génét. statis. méd.* (Suisse), 7, 2, 303, 1957.
- Hétérogénéité des myotonies. 2^e conférence internationale de Génétique humaine. Rome 1961. *Excerpta Medica* 88.
- Zur genetik der Muskel dystrophien *Arch. Julius Klauss. Striflung, Schweiz*, 1958, N° 3, 4, 366.
- BECKETT (E.-B.). — Some histochemical observations on human dystrophic muscle. *Sciencia* 1957, 126, 3, 269, 357.
- BECKMAN (R.). — Zum Werhalten der serum aldolaseaktivität bei patienten mit Dystrophia musculorum progressiva Erb. *Klin. Weschr* 1956, 34, 1237.
- BELL (Julia). — On pseudo hypertrophic and allied types of progressive musc. dystrophy. *Treas. Hum. Inh.*, 4, 283, 342, 1943.
- BISSIÈRE (H.). — Contribution à l'Etude des myopathies, problèmes biologiques, électromyographiques et thérapeutiques, à propos de 64 observations. *Thèse Lyon*, déc. 1961.
- BLYTH (H.), PUGH (R.-J.). — Muscular dystrophy in childhood. The genetic aspect. A field Study in the Leeds region of clinical types and their inheritance. *Ann. hum. Genet.*, 23, N° 2, 1959.

- BOULLIAT (G.). — Que peut-on attendre de l'électromyographie en pédiatrie. *J.M.L.*, mars 1958.
- Les myopathies. *R.A.L.E.*, mai 1960.
- BUSCIANO (G.-A.). — Panorama patogenico, biochimico delle distrofie muscolari e della miotonia. *Quaderni di acta neurologia* XIX, 1959.
- CHUNG (C.-S.), MORTON (N.-E.). — Genetics of muscular disorders. 2° *Conf. Intern. de Gen. Hum. Rome* 1961. Ex. M. 94.
- Discrimination of genetic entities in muscular dystrophy. *Am. J. Of. Hum. G.* 11, 4, 1959, 339.
- COCKAYNE (E.-A.). — Ps. Hypertrophic muscular dystrophy in a girl. *Proc. Roy. Soc. Med.* 24, 1943, 1931.
- COHEN et MONOD. — *Back. Rev.*, 21, 169, 157.
- COIRAULT (R.). — Données actuelles sur le traitement des myopathies. *Entretiens de Bichat*. 5 oct. 1961.
- COLLIER (M.). — Dystrophie myotonique de Steinert : fréquence des affections neuro-psyphiatriques chez les germains de la 3° génération, indemnes, enfants de sujets indemnes. *Arch. Ophtal. Fr.* 1959, 19, n° 8, 850.
- Compte rendu* : du 1^{er} symposium européen d'enzymologie médicale. Milan, mars 1960.
- CULLEN. — *Canad. S. Med. Sc.*, 29, 114, 1951.
- DANOSKI (T.-S.). — Muscular dystrophy. Serum and blood solutes and other laboratory indices. *J. Dis. Child.*, avril 1956, 91, 346, 355.
- DAVIDENKOW (E.). — Ueber die Vererbung der dystrophia musculorum progressia und ihrer unter. *Formen. Arch. f. Rass. Biol.* 22 : 169, 1927.
- DAWES (A.), DENNY BROWN (R.-D.), PEARSON (C.-M.). — Maladies du muscle. *Haeber. Edit. New-York* 1953.
- DELL'ACQUA (G.). — Considérations génétiques sur les myopathies. 2° *Conf. Int. de gén. Hum., Rome* 1961. Exc. Med. 100.
- DEMOS (J.). — Un nouveau problème posé par la myopathie humaine : les troubles des temps de circulation et leur liaison avec l'activité enzymatique sérique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, mai 1961. *Sem. des Hôp. Paris* 1961, 37, 2076.
- DEMOS (J.). — Contribution à l'Etude de la myopathie humaine. *Thèse Paris*, 1957.

DENNY BROWN (D.). — Conférence sur la génétique neurologique.
2^e Conf. Int. de Gén. Hum. Rome 1961. Exc. Méd. 100.

DI CHIRO (G.), GAUGHEY (J.). — Skull changes in eighteen cases of
dystrophia myotica. *Acta. Radiol.* 54, N° 1, 1960, 22.

DREYFUS (et Coll.). — *Clinica, Chim. Acta.*, 3.571, 1953, 1434, 1956.

DREYFUS et SCHAPIRA (F. et G.). — Intérêt clinique du dosage de
l'Aldolase sérique. *Path. Biol.*, 58, 6 - 956-959.

- - Serum enzymes in the physiopathologie of muscle. *Ann.*
New-York Acad. Sc. 1958, 72, 235, 49.

DREYFUS (S.-C.) et SCHAPIRA (G. et F.), DEMOS (J.). — Sur la
détection des hétérozygotes de la myopathie. 2^e Conf. Intern.
de Gén. Hum. 1961. Exc. Méd. 89.

FABRE (A.). — A propos des dosages de l'Aldolase sérique. *Presse*
Méd. 1961, 69, 982.

FREZAL (J.), GROUCHY (J. de), LAMY (M.), POGNAN (Mme C.). —
Myopathie et daltonisme. Analyse d'un pedigree. *Ann. Hum.*
Genet. G.B. (1957), 21, N° 3, 237.

FRIEDMAN et LAPRAN (J.). — *Lab. Clin. Méd.* 31, 745, 1958.

GAMBIER. — Acquisitions récentes en pathologie musculaire. *R. P.*,
Tome IV, 19 juillet 1954.

GATES (R.-R.). — Human Genetics. *The Macmillan co. Ed. New-*
York 1948.

GEMMILL (G.). — *Bull John Kopkins Hosp.*, 66, 232, 1940.

GILLOTE. — Contribution à l'étude des lésions histologiques des
polymyosites et leurs rapports avec la Myopathie tardive
progressive de Nevin. *Thèse Lyon*, 1960.

GIRARD (P.), GARDE (A.), TOMMASI (M.), FREICON (F.). — Myopathie
dite « Tardive et post. Ménopausique de Nevin », survenue
au cours d'une grossesse chez une jeune femme. *Lyon Méd.*
1959, Tome CC II N° 33, p. 255-260.

GROUCHY (DE). — Contribution à l'étude de l'hérédité de la myo-
pathie. (*Thèse Paris* 1953).

HADLOW (W.-J.). — Les maladies génétiques des muscles chez les
animaux. Rome 1961. Exc. Méd. 89.

HALDANE (J.-B.). — Biochimie et génétique. *Presses universitaires*
de France.

- JONG (J.-G.-Y. DE). — St Josef Ziekenhins - Heerlem - Hollande. Dystrophia Myotonica paramyotonia and myotonia congenita. *Acta. Genet. Statist. Med. Suisse* 1957, 7, N° 2, 310 - 4.
- KLEIN (D.). — La dystrophie myotonique (Steinert) et la myotonie congénitale (Thomsen) en Suisse. *Jour. Gén. Hum. suppl. au vol. 7*, 1958.
- La dystrophie myotonique et le problème des myotonies au point de vue clinique et génétique. 2^e Conf. Intern. de Gen. Hum. Rome 1961. Ex. Méd. 90.
- KLOEPFER (H.-W.), TALLEY (C.). — Dept. Anatomy and pediatrica. Sch. Mediani Tulane university. New-Orléans. La U.S.A. Autosomal recessive in recessive in inheritance of Duchenne-type muscular dystrophie. *Acta genet. State. Med. Suisse* 1957, 7, N° 2, 314, 8.
- KOSTAKOW (St.). — Die progressive Muskeldystrophia, ihre Vererbung. *Klin. Wochens.* 13 : 219-221, 1934.
- KOSTAKOW et DERIX (F.). — Familienforschung in einer Muskeldystrophischen Sippe und die Erb prognose ihrer Mitglieder. *Deut. Arch. Klin. Med.* 180 : 585, 606, 1937.
- LAMY (M.). — Précis de génétique médicale. Doin et Cie, Edit., 1952.
- LAPRESLE (J.) et Mme JARLOT. — La myopathie oculaire, contribution à l'étude des ophtalmoplégies externes progressives. *Arch. d'Opht.* 19, 4, 1959, 384.
- Que peut-on attendre de la Biopsie musculaire. *Sem. Hôp. Paris*, 1957, 94, 4302, 3411.
- LEHNINGER (A.), SICE (J.), JERSEN (E.). — *Bio-Biophys. Acta*, 17, 286, 1955.
- LEPUKAL'NAI (Insti. Pediat. Leningrad). — Dynamique du coefficient de créatine dans l'atrophie musculaire progressive chez l'enfant. *Zn Nevropath. Psikhiat. in Korsakova SSSR.* 1959, 59, n° 7, 805.
- LEVISON (H.). — Dystrophia musculorum progressiva. Clinical and diagnostic criteria inheritance. *Ope ex domo-Biol. Hered. Hum. Univ. Hafn.* Vol. 29, Copenhagen 1951.
- LI (C.), KOLMAN (C.). — *J. Biol. chim.* 1969, 625, 1947.
- LYNAS (M.-B.). — Dystrophia myotonica with special reference to Northern Ireland. *Ann. Hum. Gen. G.B.* 1957, 21, N° 4, 318.

- MAHORDEAU (D.), GRUNER (S.), DUBRISAY (J.), AULLAS (M.) et KAPLAN (G.). — Etude histologique de 3 cas de maladie de Steinert au microscope électronique. *Press. Méd.*, 69, 40, 1961, 1722.
- MANSON (J.-S.). — Hereditary myopathy. A large family showing dominant transmission. *Brit. Med. J. LL.* 1256, 1935.
- MARISON (J.-S.). — Heredity myopathy. A large family showing dominant transmission. *Brit. Med. J.*, 9, 11, 1256, 1955.
- MATTIOLI, FOGGIA (C.), CUNEGO (A.), GRAGNANI (W.). — La miopathie lipo-fibro calcaire. 2^e Conf. Int. de Gén. Hum. Rome 1961. Ex. Med. 91-83.
- MAZINGANT. — L'U.T.P. et le traitement des atrophies musculaires, son influence sur le métabolisme général. *Thèse Paris*, juin 1960.
- MEYERHOFF. — *Bull. Soc. Chimique* 20, 1033, 1345, 1938, 21, 965, 1939.
- MINKOWSKI (M.) et SIDLER (A.). — Zur Kenntnis der Dystrophia musculorum progressiva und ihrer Vererbung. *Schweiz. Med. Wochens.* 9 : 1005, 1928.
- MOLDAVER (J.). — Recherches génétiques relatives à la myotonie dystrophique. 2^e Conf. Int. de gén. Hum. Rome 1961. Ex. M. 94.
- MUNCH-PETERSEN (A.), KALCKAR (H.-M.), SMITH. — Uridyl transferases, their occurrence and physiological role. *Det kongelige danske videnskabernes Selskab biologiske Meddeleser* 1955, 22, N° 7.
- MURPHIS (E.-G.), MARRIS (M.), BAKER (R.-W.-R.). — Serum aldolase and the diagnosis of myopathy. *Brain* 1957, 80, 557.
- ORBUSE (DI), SLOANE (D.). — Muscular hypertrophy report on a family. *New-York state Med. J.* 37 : 1111, 1118, 1937.
- PEARSON-ARANSON. — *New-Engl. S. Med.* 256, 1069, 1957.
- PEARSON (C.-M.), RIMER (D.-G.), MOMMAERTS (W.). — Myopathie métabolique par absence de phosphorylase musculaire. *The am. J. Of. Med.* 30 : 4, 1961, 502.
- POLACKEK (W.-S.). — Heredity of pseudohypertrophic muscular dystrophy. *Am. J. Chil. Dis.*, 61 : 1251, 1941.
- PONDER. — *Protoplasmatologia* 10, 1955.

- ROBERT (J.-M.). — Horizons et techniques de la génétique médicale. Héritéité liée au sexe. *R.A.L.E.*, N° 6, 1959.
- ROBERTS et WHITE. — *J. Biol. Chem.* 180, 505, 1949.
- RUSSEL (E.-S.). — Etudes génétiques de la dystrophie musculaire de la souris domestique. 2° *Conf. Int. de gén. Hum. Rome* 1961, ex. M. 96.
- SARTESCHI (P.). — Problèmes clinicogénétiques de la dystrophie musculaire. 2° *Conf. Int. Gén. Hum. Rome* 1961. Exc. Med. 97.
- SISLEY et LEHNINGER (A.). — *J. Nat. Conc. Inst.* 9303, 1949.
- SISLEY (J.), FLEISCHER, HIGGINS (G.). — *Kc Res.* 15, 306, 1955.
- SCHAEPELYNCK. — Aldolase et transaminases sériques dans les myopathies. *Thèse Lille*, 15, 2, 60.
- SCHAPIRA (F.). — Aldolase sérique : contribution à l'étude de son origine de sa régulation 1959. E. Lanord.
- SCHAPIRA (F), DEMOS (J.), SCHAPIRA (G.), DREYFUS (J.-C.). — Facteurs de l'hyperaldolasémie au cours des myopathies. *Rev. F. Chim. Biol.*, 1957, 2, 728, 34.
- SCHMID (R.), HAMMAKER (L.). — Absence héréditaire de phosphorylase du muscle (syndrome de Mac Ardle). *The New Engl. of Med.*, 264 : 5, 1961, 223.
- SOLTAN (H.-C.). — Muscular dystrophy in three pairs of twins. *Act. Gén., Méd. Gén., Ital.*, 1959, 8, N° 4, 434.
- SZCZEPANSKA (M.). — Un cas de maladie d'Erb. chez un garçon de 5 ans. *Ped. Polska Varsovie*, N° 9, Sept. 1960, 1125.
- TEORELL (T.). — *J. Gén. Physiol.*, 35, 669, 1952.
- THOMPSON (R.-A.), VIGNAS (P.-J.). — Serum Aldolase in muscle disease. *Arch. Int. Med.*, Avril 1959, vol. 103.
- THOMPSON (W.-H.-S.), LEYBURN (P.), WALTON (J.-N.). — Activité enzymatique du sérum dans la dystrophie musculaire. *British. J. Med.*, 5208 (29 oct. 1960), 1276.
- THIEBAUT, ISCH, MME ISCH, TREUSSARD. — La place de l'E.M.G. en neurologie. *Encéphale*, 1956, 43, 1300, 66.
- TYLER (F.-H.) et STEPHENS (F.-E.). — Studies in disorders of muscle. Clinical manifestations and inheritance of F.S.H. dystrophy in a large family. *Ann. Int. Med.*, 32 : 640, 1950.

— The clinical manifestation and inheritance of childhood progressive muscul. dys. *Ann. Int. Med. U.S.A.*, Vol. 35, N° 1, 169, juillet 1951.

TYLER. — Pseudo hypertrophy of muscle in prog. M.D. and other neuro-muscular disease. *Arch. Neur. Psych. Cl.*, 63 : 425, 1950.

TYLER et WINTROBE (M.-M.). — The problem of progressive muscular dystrophy. *Ann. Int. Med.*, 32 : 72, 1950.

DE TONI (E.). — Les possibilités actuelles du traitement de la dystrophie musculaire progressive au moyen des stéroïdes anabolisant. *Minerva Ped.*, Turin, 12, 37, Sept. 1960, 1042.

VALUTINE et Coll. — *J. Lab. Clin. Méd.*, 49, 723, 1957.

VANIER (T.-M.). — Dystrophie myotonique de l'enfance. *Br. Med. J.*, 5, 208 (29-10 : 1960).

WALTON (J.-N.). — The inheritance of muscular dystrophy. 1^{er} congrès int. Gén. Hum., Tome V, 1956, 318.

WALTON (J.-N.). — Quelques observations récentes sur la dystrophie musculaire du type Duchenne. 2^e congrès int. de Gén. Hum., Rome 61. *Exp. Med.*, 97.

WELANDER (L.). — Recherche de génétique dans les affections musculaires en Suède. 2^e conf. Int. de Gén. Hum., Rome 1961. *Ex. Med.*, 98.

WELANDER (L.). — Homozygote appearances of distal myopathy. *Act. Gen. States Med.*, Suisse, 1957, 7, N° 2, 321.

WHITE. — *Ann. N. Acad. Sc.*, 751, 399, 1958.

ZEIRLER (K.). — *Am. J. Phys.*, 193, 534, 1958.

ZEIRLER et ANDRES. — *J. Clin. Invest.*, 35, 991, 1956.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS. — Les consultations de Neuro-Génétique :	
Sources - Moyens de recherche - buts	13
CHAPITRE PREMIER . — LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES.	
ASPECTS ACTUELS DE LA QUESTION	17
I. <i>Les aspects clinico-génétiques</i>	18
1° <i>Aspects cliniques</i>	18
— La myotonie atrophique, maladie de Steinert	19
— La maladie de Thomsen	20
— Les myopathies généralisées précoces (type Duchenne)	20
— Les myopathies localisées d'apparition plus tardive :	
La forme de Landouzy-Déjerine	21
La forme des « ceintures »	21
2° <i>Aspects clinico-génétiques</i>	22
— Les myopathies à transmission selon le mode dominant	22
a) La maladie de Steinert	23
b) La maladie de Thomsen	24
c) La maladie de Landouzy-Déjerine	25
— Les myopathies à transmission récessive liée au sexe	26
— La maladie de Duchenne	27
— Les myopathies à transmission récessive autosomique	29
— La myopathie des « ceintures »	29
— Les myopathies sporadiques	30
— La myopathie de Duchenne	30
— La myopathie des « ceintures »	30
3° <i>Observations personnelles faites à la consultation de neuro-génétique</i>	31

II. <i>Les investigations para-cliniques</i>	35
1° <i>Les aspects biologiques</i>	35
— Perturbations diverses peu spécifiques	35
— La myopathie, maladie enzymatique ?	36
— L'aldolase	37
— Dosages d'Aldolase effectués à la clinique neuro-psychiatrique. Tableau récapitulatif	45
2° <i>Aspects électromyographiques</i>	47
— Données générales	47
— Résultats des tracés effectués au laboratoire d'électromyographie	49
3° <i>Les aspects histo-pathologiques</i>	55
— Données générales	55
— Résultats obtenus dans le service	57
III. <i>La Thérapeutique</i>	59
1° Le rôle de l'UTP	59
2° Résultats obtenus antérieurement par différents auteurs	61
3° Résultats personnels suivis	62
a) cliniquement	62
b) à l'électromyographie	64
IV. <i>Intérêt des enquêtes régionales et familiales : leurs difficultés</i>	67
CHAPITRE II. — ETUDE DE LA FAMILLE G..., ATTEINTE DE MYOPATHIE DE DÉJERINE-LANDOUZY	69
I. <i>Objet de l'étude - Définition et intérêt du « linkage »</i> ..	69
II. <i>Observations cliniques - les examens - les fiches de « linkage »</i>	73
III. <i>Discussions</i>	87
A) Possibilité de diagnostic pré-clinique et commentaires Pronostiques	87
B) Commentaires eugéniques	88
CONCLUSIONS	91
BIBLIOGRAPHIE	93

